



Aalto-yliopisto
Kemian tekniikan
korkeakoulu

Kemian tekniikan korkeakoulu
Kemian tekniikan koulutusohjelma

Leena Marquis

IN-LINE ROOTTORI-STAATTORI SEKOITTIMEN TESTAUS
LÄÄKEVALMISTETUOTANNOSSA

**Diplomityö, joka on jätetty opinnäytteenä tarkastettavaksi diplomi-insinöörin
tutkintoa varten Espoossa 13.11.2016.**

Valvoja Prof. Ville Alopaeus

Ohjaaja Prov. Petteri Lyytinen

Tekijä Leena Marquis

Työn nimi In-line roottori-staattori sekoittimen testaus lääkevalmistetuotannossa

Laitos Biotekniikan ja kemian tekniikan laitos

Professuuri Kemian laitetekniikka

Professuurikoodi Kem-42

Työn valvoja Prof. Ville Alopaeus

Työn ohjaaja(t) / Työn tarkastaja(t) Prov. Petteri Lyytinen

Päivämäärä 13.11.2016

Sivumäärä 68+5

Kieli Suomi

Tiivistelmä

Tablettien valmistukseen oleellisena osana kuuluu tablettimassan rakeistus ja tablettien päällystys. Tässä työssä testattiin työnantajayritykselle uudentyyppistä liuossekoitinta tablettien päällystys- ja rakeistusliuosten sekoitusta varten. Koska nykyisten sekoittimien käytössä on ollut haasteita, uuden tyyppisen IKA Process Pilot in-line roottori-staattori sekoittiminen testaaminen oli aiheena erittäin ajankohtainen.

Työssä määritettiin ensin liuosten ja suspensioiden kriteerit testaamalla yhdeksästä nykyisestä tuotannon liuoksesta niiden viskositeetit, sekä tarkastelemalla niiden mahdollista partikkelikokoa valomikroskoopilla laserdiffraktiolla. Tämän jälkeen näistä liuoksista tehtiin pilot-mittakaavan koe-erät uudella sekoittimella. Koe-eristä tehtiin kaksi toistokoetta kutakin tuotetta kohden.

Koe-eristä tehtiin samat analyysit kuin tuotannosta tuoduista näytteistä ja näitä tuloksia vertailtiin keskenään. Tuloksista huomattiin, että uuden tyyppinen sekoitin kykenee sekoittamaan vastaavanlaisia liuoksia ja suspensioita. Se ei kuitenkaan pilko partikkelikokoa aivan yhtä pieneksi kuin yksi nykyisistä sekoittimista, mutta partikkelikoko pysyy kuitenkin asetetuissa rajoissa.

Parista tuotteesta tehtiin myös suuremman mittakaavan kokeet, jotka eivät kuitenkaan sujuneet aivan suunnitelmien mukaan. Näiden kokeiden aikana kerättiin paljon hyödyllisiä havaintoja jatkotoimenpiteitä ja lisätestejä silmällä pitäen.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että sekoituskokeiden tulosten perusteella sekoitin soveltuu tähän käyttötarkoitukseen. Kuitenkin lisätestit ovat tarpeen, jotta saadaan kasvatettua mittakaavaa pilot-mittakaavasta tuotantomittakaavaan.

Avainsanat: Roottori-staattori sekoitin, tabletin päällystys, märkärakeistus, dispersio, suspensio, suspension analysointi

| | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|
| Author Leena Marquis | | |
| Title of thesis Testing of an In-line Rotor-Stator Mixer in the Pharmaceutical Industry | | |
| Department Department of Biotechnology and Chemical Technology | | |
| Professorship Chemical Engineering | | Code of professorship Kem-42 |
| Thesis supervisor Prof. Ville Alopaeus | | |
| Thesis advisor(s) / Thesis examiner(s) MPharm Petteri Lyytinen | | |
| Date 13.11.2016 | Number of pages 68+5 | Language Finnish |

Abstract

In the tablet production process granulation of the tablet mass and coating of the tablets have a big role. The objective of this project was to test a new kind of liquid mixer for the granulation and coating liquids. Because the current process has had a lot of problems, testing the new IKA Process Pilot in-line rotor-stator mixer was an urgent topic.

The project started by defining the criteria of the liquids and suspensions from nine of the current products. This happened by measuring the viscosities and particle sizes by optical microscopy and laser diffraction. After this pilot size test runs were made with the new mixer. Two batches were produced from each product.

Samples from the tests were analyzed the same way as the samples from the production. The results revealed that the new type of mixer is capable of mixing similar kinds of liquids and suspensions. The particle size is not quite as small as in the current process, but still within the accepted range.

A production scale test was done from a couple products. These did not quite go as planned. A lot of good observations were made keeping an eye on further tests.

As a conclusion we can say that by the mixing tests the mixer is suitable for this application. Still a lot of further testing is needed to be able to scale-up the process from pilot to production scale.

Keywords Rotor-stator mixer, tablet coating, wet granulation, dispersion, suspension, suspension analysis

Alkusanat

Työ tehtiin Orion Oyj:lle vuonna 2016. Työn ohjaajana toimi proviisori Petteri Lyytinen ja valvojana Aalto-yliopiston professori Ville Alopaeus. Työn kokeellisessa osiossa oli mukana ja isona apuna käyttöinsinööri Elisa Anttila sekä tuotannon spesialisti Sami Ikävalko.

Syy tälle tutkimukselle oli parantaa tuotannon operaattoreiden työergonomiaa sekä työturvallisuutta sekä lyhentää tuotteen läpimenoaikoja.

Haluaisin kiittää kaikkia tässä työssä mukana olleita sekä niitä, jotka tekivät tämän mahdolliseksi. Erityisesti haluan kiittää Elisa Anttilaa ja Sami Ikävalkoa, joista oli iso apu kokeellisen osan suorituksessa, Jaakko Willmania, jonka kanssa käydyt kahvipöytäkeskustelut inspiroivat ja antoivat uusia näkökantoja koko työn ajan sekä Petteri Lyytistä ja Ville Alopaeusta tuesta ja hyvistä kommentteista matkan varrella.

Haluan myös kiittää perhettäni ja ystäviäni tuesta ja motivaatiosta.

Espoossa 13.11.2016

Leena Marquis

Sisällys

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Johdanto..... | 1 |
| 2 | Työn tarkoitus ja rajaus | 2 |
| | KIRJALLISUUSOSA | 3 |
| 3 | Tablettien valmistus | 3 |
| 3.1 | Märkärakeistus | 4 |
| 3.2 | Tabletointi..... | 5 |
| 3.3 | Päällystys..... | 6 |
| 3.3.1 | Kalvopäällystys | 6 |
| 3.3.2 | Sokeripäällystys | 9 |
| 3.3.3 | Puristuspäällystys..... | 9 |
| 4 | Sekoitus..... | 11 |
| 4.1 | Kiinteä-nestesekoitus..... | 11 |
| 4.1.1 | Dispergointi | 12 |
| 4.1.2 | Suspensio | 13 |
| 4.2 | Roottori-staattori in-line sekoitus | 14 |
| 5 | Suspension analysointi | 17 |
| 5.1 | Valonsirontamenetelmät | 17 |
| 5.1.1 | Staattinen valonsironta..... | 18 |
| 5.1.2 | Dynaaminen valonsironta..... | 19 |
| 5.2 | Valomikroskopia | 21 |
| 5.3 | Viskositeetin mittaus | 23 |
| 6 | Varastointi sekoituksen jälkeen..... | 25 |
| 6.1 | Sedimentointi | 25 |
| 6.2 | Flokkulaatio..... | 27 |
| | SOVELTAVA OSA..... | 29 |
| 7 | Nykyisten liuosten ominaisuudet | 29 |
| 7.1 | Viskositeetin mittaus | 30 |
| 7.2 | Partikkelikoon mittaus | 32 |
| 7.3 | Partikkelikokojaukauman mittaus..... | 33 |
| 8 | Koelaitteisto | 35 |
| 9 | Sekoituskokeet..... | 38 |
| 9.1 | Kokeiden suoritus..... | 38 |

| | | |
|------|--|----|
| 9.2 | Kokeiden eteneminen | 38 |
| 9.3 | Muut havainnot kokeiden aikana | 41 |
| 9.4 | Tuotantomittakaavan kokeet..... | 41 |
| 10 | Tulokset | 42 |
| 10.1 | Viskositeetin mittauss | 42 |
| 10.2 | Partikkelikoon mittauss | 43 |
| 10.3 | Partikkelikokojakauman mittauss | 57 |
| 10.4 | Tuotantomittakaavan kokeiden tulokset..... | 59 |
| 11 | Tulosten analysointi ja vertailu..... | 61 |
| 12 | Johtopäätökset ja yhteenveto | 63 |
| 13 | Jatkotoimenpiteet | 65 |
| | Lähdeluettelo | 66 |

Liitteet

LIITE 1 Tuotannon näytteiden partikkelikokojakaumat

LIITE 2 Liuosten reseptit

LIITE 3 Sekoituskokeiden näytteiden partikkelikokojakaumat

Termistö

GMP (Good Manufacturing Practice) = Hyvät tuotantotavat

DLS (Dynamic Light Scattering) = Dynaaminen valonsironta

LS (Light Scattering) = Valonsironta

PCS (Photon Correlation Spectroscopy) = Fotoni korrelaatio spektroskopia

SLS (Static Light Scattering) = Staattinen valonsironta

1 Johdanto

Laatu ja tehokkuus ovat kriteereitä, jotka määrittävät monen yrityksen menestyksen tänä päivänä. Lääketeollisuudessa laatu ei ole vain yrityksen menestyksen avain, vaan kyse on myös potilasturvallisuudesta. Lääketeollisuudessa laadun merkitys on erittäin tärkeässä roolissa, sillä laatua tarkkaillaan valmistuksen jokaisessa vaiheessa ja lääkkeen pitää jatkuvasti läpäistä tiukat viranomaisvaatimukset. Kun prosessissa huomataan vaihe, jonka laatu ja tehokkuus ovat kyseenalaistettavissa, aletaan miettiä ratkaisuja niiden parantamiseksi.

Tabletinvalmistus on lääketeollisuuden merkittävin markkina-alue. Tabletinvalmistuksessa on monta kriittistä vaihetta, jotka vaikuttavat laatuun ja tehokkuuteen. Kaksi näistä vaiheista ovat tablettimassan märkärakeistus sekä tabletin päällystys. Työnantajayrityksen nykyisessä tablettien päällystys- ja rakeistusliuosten sekoitusprosessissa on tarkoitus parantaa. Tasalaatuisuus tulee varmistaa ja nykyiset laadun mittarit ovat epätarkat. Myös hidas prosessi ja vaikeat laitteet eivät tue tuotannon tehokkuutta. Varsinkin nykyiset sekoittimet eivät ole työergonomialtaan tai prosessiin soveltuvuuden kannalta riittävän hyviä. Tämä ongelma on ollut tiedossa jo pidemmän aikaa ja tässä työssä pyritään saamaan ratkaisu siihen.

2 Työn tarkoitus ja rajaus

Tämän työn teoriaosassa perehdytään lyhyesti kokeellisen osion kannalta oleellisiin aiheisiin. Tässä osassa käydään läpi kiinteä-nestesekoitusta, sekoitusta roottori-staattori sekoittimella, suspensioiden partikkeleiden analysointimenetelmiä sekä sitä mitä suspensioille tapahtuu varastoinnin aikana.

Työn kokeellisessa osassa ensimmäisenä määritetään, mitkä ovat laatua määrittävät liuosten mittarit, joita vertaillaan työn myöhemmissä vaiheissa. Valitaan erityyppisiä liuoksia, joiden laatukriteerit selvitetään ja luokitellaan miten nykyinen prosessi täyttää nämä vaatimukset. Selvitetään myös, minkälaisia kriteereitä vaaditaan sekoittimelta kussakin prosessissa.

Uudella sekoitustavalla pyritään parantamaan sekä tuotteen laatua, että lisäämään prosessin tehokkuutta, parantamaan työergonomiaa ja täyttämään GMP -vaatimukset kokonaisvaltaisemmin. Työssä keskitytään jo tiedossa olevien sekoittimien testaamiseen ja selvitetään kuinka ne täyttävät eri liuoksien vaatimukset. Tämän jälkeen testataan uutta sekoitintyyppiä ja arvioidaan, saadaanko laitteistolla tehtyä nykyliuoksia vastaavaa tuotantoa ja mahdollisesti pystytäänkö laitteella parantamaan nykyprosessia.

KIRJALLISUUSOSA

3 Tablettien valmistus

Tabletit ovat nykyisin yleisin käytetty lääkemuoto. Tabletit ovat suosittuja monesta syystä, joista muutama on:

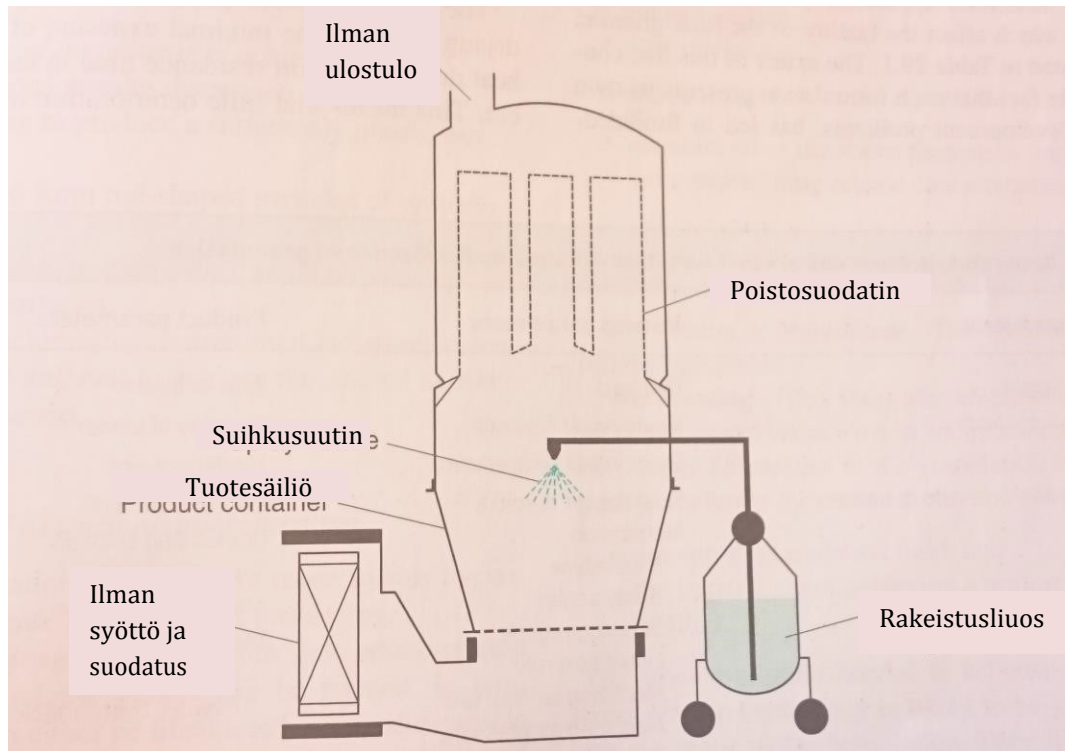
- suun kautta ottaminen on helppo ja turvallinen tapa
- tabletti on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili lääkemuoto
- valmistustapa varmistaa lääkeaineen tasaisen jakaantumisen tablettiin
- tablettien käsittely on helppoa ja niitä voidaan valmistaa monipuolisesti riippuen käyttötavasta
- tabletteja voidaan valmistaa suhteellisen halvalla massatuotantoperiaattella ja tarkka laadunvalvonta takaa tasalaatuisen valmistuksen. [1]

Tabletit voidaan valmistaa, joko suoraan puristamalla tai rakeistamalla. Suorapuristus prosessissa on vain kaksi vaihetta; sekoitus ja tabletointi. Märkärakeistusprosessiin kuuluu sekoitus, rakeistus, kuivaus, jauhaminen, sekoitus ja lopuksi tabletointi. On olemassa myös kuivarakkeistusmenetelmä, kompaktointi. Siihen kuuluu sekoitus, rakeistus (kompaktointi), jauhaminen, sekoitus ja tabletointi. [1]

Tabletti koostuu yhdestä tai useammasta vaikuttavasta aineesta sekä apuaineista. Apuaineet voivat vaikuttaa tablettimassaan tai puristettuun tablettiin monella eri tavalla. Näillä erilaisilla apuaineilla voidaan muun muassa vaikuttaa myös siihen, missä kohtaa kehoa vaikuttava aine liukenee. Apuaineisiin kuuluvat myös seuraavissa kappaleissa esitelty rakeistus- ja päällystysliuokset, jotka ovat tämän työn kannalta merkittävässä roolissa. [1]

3.1 Märkärakeistus

Märkärakeistus on prosessi, jossa kasvatetaan sekoitetun tablettimassan partikkelikokoa suihkuttamalla massa rakeistusliuosta. Märkärakeistin on kuvattu kuvassa 1. Liuos sisältää liuottimen, jonka tulee olla myrkytön ja helposti haihtuva, jolloin se voidaan poistaa kuivaamalla. [2]



Kuva 1. Leijupetimärkärakeistin [2].

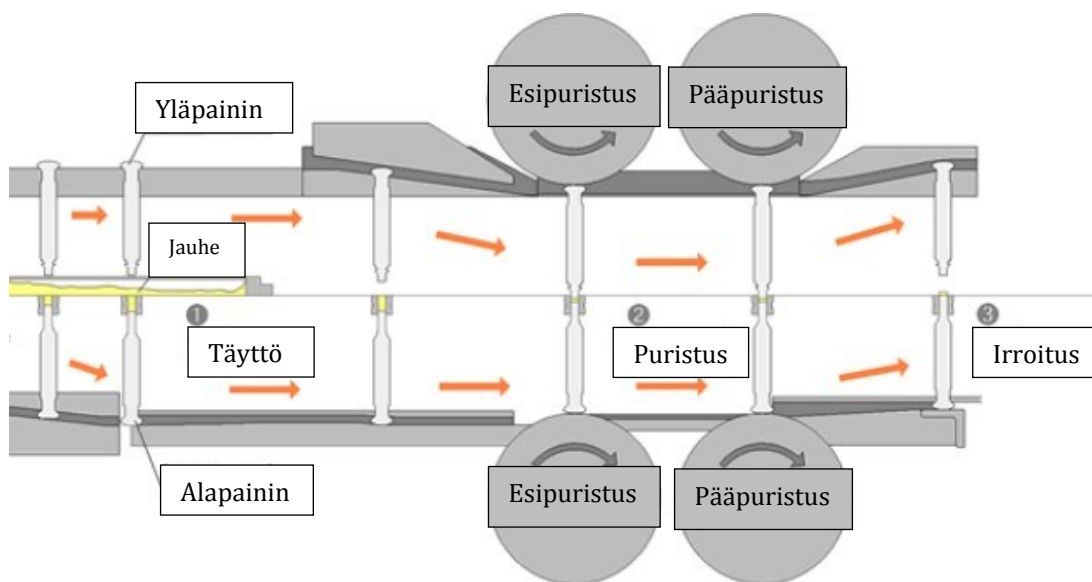
Tyypilliset rakeistusliuokset sisältävät vettä ja etanolia joko yksinään tai seoksena. Rakeistusliuosta käytetään joko sellaisenaan tai siten, että siihen on sekoitettuna jotakin korkean viskositeetin omaavaa tarttuvaa ainetta, joka varmistaa partikkeleiden tarttumisen toisiinsa kuivauksen jälkeen. Tällaisia tarttuvia aineita ovat esimerkiksi, polyvinyylipyrrolidoni, selluloosajohdannaiset sekä esihiyydytetty tärkkelys. [2]

Vesi on yleisesti käytetty rakeistusliuoksissa, koska se on taloudellinen ja ympäristöystävällinen vaihtoehto. Veden haittapuoli liuottimena on, että se vaikuttaa lääkkeen stabiilisuuteen aiheuttaen hydrolyysia, eli hajoamista

takaisin lähtöaineiksi, sille alttiille tuotteille. Vesi myös vaatii pitemmän kuivausajan kuin orgaaninen liuotin, mikä vaikuttaa prosessin kestoon sekä altistaa tuotetta pitempään lämmölle. Orgaanisia liuottimia käytetään rakeistusliuoksissa, kun valmistetaan vedelle herkkiä tuotteita tai vaaditaan lyhyempää kuivausaikaa. [2]

3.2 Tabletointi

Tabletointiprosessi rotaatietabletointikoneessa on esitetty kuvassa 2. Tabletointi voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen; muotin täyttöön, tabletin puristukseen ja tabletin irrottamiseen. Rotaatietabletointikoneessa muotti ja painimet liikkuvat ja puristusrullat pysyvät paikallaan. Muottiin syötetään lääkejauhetta syöttösuppilon avulla. Painimet ja muotti kulkeutuvat esipuristuksen kautta pääpuristusrullille, jotka painavat ylä- ja alapainimet yhteen ja puristavat massasta tabletin. Irrottamisvaiheessa painimet nousevat niin, että valmis tabletti saadaan irrotettua muotista. [1]



Kuva 2. Tabletointiprosessi. [3]

Rotaatietabletointikoneet ovat erittäin yleisiä teollisuusmittakaavan tuotannossa, koska ne saavat aikaan yli 10 000 tablettia minuutissa. Pienessä

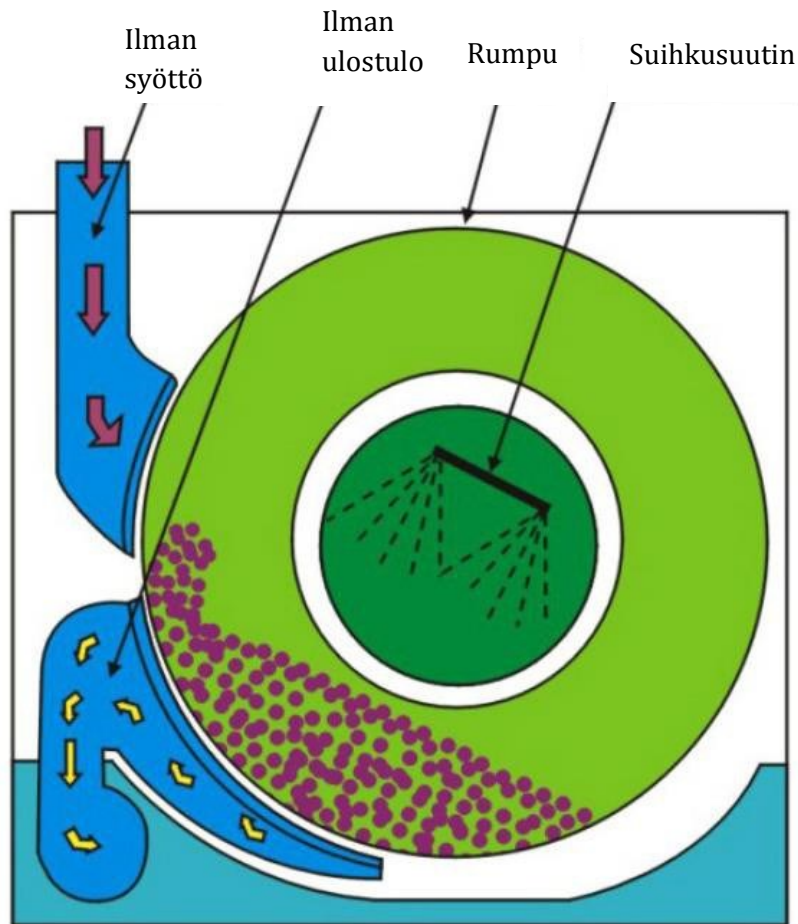
rotaatiotabletointikoneessa voi olla jopa yli 60 paininta ja suurissa sitäkin enemmän. [1]

3.3 Päälystys

Päälystys on prosessi, jossa tabletin pinnalle levitetään ainetta, jolla saadaan aikaan hyötyjä liittyen aina lääkkeen identifioinnista lääkeaineen vapautumiseen. Päälystäminen voidaan jakaa kolmeen eri menetelmään; kalvopäälystykseen, sokeripäälystykseen ja puristus-päälystykseen. [4]

3.3.1 Kalvopäälystys

Kalvopäälystäminen on tällä hetkellä yleisin päälystysmenetelmä ja lähes kaikki uudet päälystettävät lääkkeet päälystetään kalvopäälystämällä. Tässä menetelmässä päälystysliuos suihkutetaan tabletin pinnalle päälystysrummussa, kuten kuvassa 3 näkyy. Tämä päälystysliuos on polymeeri, joka on liuotettu sopivaan nesteeseen yhdessä mahdollisten väriaineiden tai pehmittimien kanssa. Liuoksen suihkutuksen aikana tabletit kuivataan, jolloin liuotin haihtuu tabletin pinnalta. [4]



Kuva 3. Kalvopäällystys [5].

Päällystyspolymeerillä tulee olla muutamia tärkeitä ominaisuuksia, jotka pitää ottaa huomioon. Ensimmäinen näistä ominaisuuksista on liukoisuus. Polymeerin liukoisuudella voidaan määrittää missä päin kehoa ja kuinka nopeasti tabletti hajoaa. Sillä voidaan myös vaikuttaa siihen, millaiseen liuottimeen päällystys liukenee. [4]

Tabletit, joiden on tarkoitus liueta nopeasti, pitäisi päällystää polymeereillä, jotka liukenevat hyvin veteen. Tällöin vaikuttava aine liukenee nopeasti nielemisen jälkeen. Tabletit, joiden on tarkoitus liueta hitaasti ja päästää vaikuttavaa ainetta tasaisesti pidemmän ajanjakson aikana kehoon, päällystetään polymeereillä, jotka liukenevat veteen vain rajoitetusti tai eivät ollenkaan. Tällaiset päällysteet liuotetaan usein orgaanisiin liuottimiin tai käytetään dispersioina. [4]

Toinen tärkeä ominaisuus tabletin päällystysliuokselle on sen viskositeetti. Viskositeetti toimii rajoittavana tekijänä, kun puhutaan, kuinka helposti päällystys voidaan levittää tabletin pinnalle. Jos viskositeetti on korkea (yli 500 mPas) sen kulkeutuminen putkistossa vaikeutuu. Ihanteellista olisi, jos polymeerien liuottimilla halutussa pitoisuudessa olisi matala viskositeetti. Tämä mahdollistaa helpon päällystysliuoksen suihkuttamisen. [4]

Kolmas tärkeä ominaisuus tabletin päällystysliuokselle on läpäisevyys. Sopiva läpäisevyys on avainasemassa, kun mietitään erilaisia funktionaalisia ominaisuuksia, joita päällystysliuoksella oletetaan olevan. Tällaisia ominaisuuksia voivat olla päällysteen tarkoitus peittää jokin epämiellyttävä maku, suojata vaikuttavaa ainetta ympäristöltä tai muokata nopeutta, jolla vaikuttava aine liukenee kehoon. Nämä ominaisuudet vaihtelevat suuresti eri päällystykseen soveltuvien polymeerien välillä. [4]

Viimeinen tärkeä piirre tablettien päällystysliuokselle on sen mekaaniset ominaisuudet. Jotta päällystys toimisi halutulla tavalla ja saa halutut ominaisuudet, sen tulee olla virheetön. Näitä ominaisuuksia ovat esimerkiksi kalvon vahvuus, jonka avulla tabletti kestää mekaanista rasitusta, joustavuus, joka ehkäisee tabletin halkeilua mekaanisen rasituksen aikana ja kalvon tarttuvuus, joka varmistaa, että kalvo pysyy kiinni tabletin pinnassa koko sen elinkaaren ajan. [4]

Päällystyspolymeerit voidaan luokitella kahteen luokkaan esimerkiksi läpäisevyyden perusteella. Välittömästi läpäiseviin polymeereihin kuuluvat selluloosajohdannaiset polymeerit, vinyyljohdannaiset polymeerit sekä aminoalkyylietakrylaatti kopolymeerit. Pitkävaikutteisiin polymeereihin kuuluvat selluloosajohdannaiset polymeerit, metyylietakrylaatti kopolymeerit, etakrylaattihappo kopolymeerit sekä ftalaattiesterit. [4]

3.3.2 Sokeripäälylystys

Sokeripäälylystys on perinteinen tapa päälylystää tabletteja. Se on monivaiheinen prosessi, jossa tabletit päälylystetään sukroosin vesiliuoksella. Liuokseen on tabletista riippuen liuotettu myös muita aineita, kuten täyteaineita tai väriaineita. Päälylystys tapahtuu päälylystysrummussa, jossa tablettien päälle kauhotetaan liuosta manuaalisesti. [4]

Sokeripäälylystys jaetaan kuuteen vaiheeseen:

1. Tabletin ytimen suojaus, jossa ydin päälylystetään ensin vedenpitävällä päälylysteellä.
2. Peittäminen, jossa kasvatetaan tabletin kokoa ja tehdään siitä pyöreä.
3. Tasointu, jossa edellisessä vaiheessa karheaksi muodostuneet tabletit silotetaan sukroosipäälylysteellä.
4. Värjäys, jossa tabletti päälylystetään väripäälylysteellä.
5. Kiillotus, jossa tabletista tehdään kiiltävä vahan avulla.
6. Painaminen, jossa tabletin pinnalle painetaan tunnistamista varten sopiva koodi. [4]

Sokeripäälylystäminen sopii parhaiten sellaisiin tabletteihin, joiden on tarkoitus vapauttaa lääkeaine välittömästi. Kuitenkin ytimen päälylystämisvaiheessa ydin voidaan päälylystää sellaisella polymeerillä, joka aiheuttaa sen, että lääkeaine vapautuu kehossa myöhemmin. Koska sokeripäälylystysprosessi on niin monivaiheinen, se on teknisesti ja käytännöllisesti katsoen vaikea prosessi, joka vaatii taitoa ja kokemusta. Ilman vaadittavia prosessikontrolleja, tableteista tulee helposti virheellisiä. [4]

3.3.3 Puristus päälylystys

Puristus päälylystäminen on nykyään harvinainen tapa päälylystää tabletteja. Markkinoille tulevat uudet tabletit päälylystetään usein kalvopäälylystämisellä sen helppouden ja nopeuden vuoksi. Puristus päälylystysprosessi eroaa huomattavasti kalvo- ja sokeripäälylystysprosesseista. [6]

Puristuspäälystysprosessi perustuu modifioituun tabletointiprosessiin. Tablettien ytimet kulkeutuvat tabletoinnin jälkeen muottiin, joka on osittain täytetty päälystysjauheella. Ydintä puristetaan niin, että päälystysjauhe tarttuu siihen kiinni. Tyypillisesti ytimen ja päälystysjauheen väliin laitetaan kerros inerttiä aineita, jolla varmistetaan tabletin stabiilius. [4]

Nykyään puristuspäälystystä käytetään ainoastaan uusien lääkeannosteluiden sovelluksiin. Erityisesti, kun halutaan vain osittainen päälystys tabletille. [4]

4 Sekoitus

Sekoitus on yksikköoperaatio, jonka tavoitteena on saada kaksi tai useampi komponentti sekoittamattomasta tilasta sellaiseen tilaan, jossa jokainen yksikkö on mahdollisimman läheisessä kontaktissa toisen komponentin yksikön kanssa. Jos tällainen tila saavutetaan, sitä kutsutaan täydelliseksi seokseksi. Kuitenkin, tällainen tila ei aina ole lääkevalmistetuotannossa tarpeen, eikä edes haluttava. [7]

Sekoitus voidaan jakaa kahteen luokkaan; mikrosekoitukseen ja makrosekoitukseen. Kun sekoitus tapahtuu molekyylitasolla, puhutaan yleensä mikrosekoituksesta. Kun taas sekoitus tapahtuu suuremmassa mittakaavassa, puhutaan makrosekoituksesta. Lääkevalmisteiden sekoitus on lähes aina mikrosekoitusta. [8]

On olemassa vain harvoja lääkevalmisteita, joita ei sekoiteta. Valmisteet, jotka sisältävät enemmän kuin yhden komponentin, vaativat jonkinlaista sekoitusta. Valmistajat vaativat, että sekoitusprosessia valvotaan, jotta saadaan tietoa esimerkiksi sekoituksen etenemisestä, sekoittimen tehokkuudesta tai voidaan määrittää sekoitusaika tietylle sekoitusprosessille. [7]

4.1 Kiinteä-nestesekoitus

Monessa prosessissa on tarve liuottaa kiinteä aine nesteeseen. Tämä voidaan saavuttaa astiassa, jossa on mekaaninen sekoitus. Sekoitin estää kiinteän aineen kerrostumisen ja astia tarjoaa hyvät ominaisuudet aineensierrolle tai kemialliselle reaktiolle. Kiinteä-nestesekoitusta voidaan myös hyödyntää muun muassa, kun halutaan sekoittaa erittäin hienoja kiinteitä partikkeleita erittäin korkean viskositeetin omaavaan nesteeseen. [9]

Kiinteä-nestesekoituksen päätehtävä on luoda ja ylläpitää liete silloin, kun kiinteä aine on veteen liukenematon, sekä edistää aineensiiirtoa kiinteän faasin

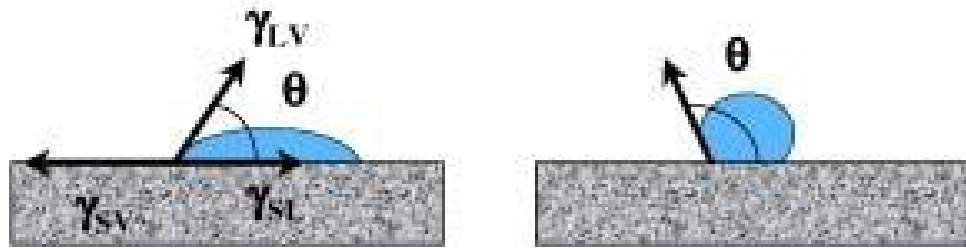
ja nestefaasin välillä. Sitä käytetään monessa eri tyyppisessä kemiallisessa prosessissa. Esimerkiksi kiintoaineiden dispersiossa tai lietteiden polymerisoinnissa. [10]

4.1.1 Dispergointi

Dispergointi tarkoittaa fysikaalista prosessia, jossa kiinteät partikkelit levitetään sekoituksen avulla nesteeseen, jolloin saadaan aikaiseksi tasainen liete. [10] Dispersioihin luokitellaan emulsiot, vaahdot, suspensiot ja jauheet. Näihin törmää useassa teollisuuden alassa, kuten kemikaalien valmistuksessa, kosmetiikan valmistuksessa tai lääkkeiden valmistuksessa. [11] Dispergointi voidaan jakaa neljään vaiheeseen; kastumiseen, uppoamiseen, dispersioon ja liukenemiseen (jos liukeneva). [12]

Kastuminen tarkoittaa jauheen kykyä imeä itseensä nestettä kapillaarivoimien alaisena. Kastuminen on yleensä teollisuuden prosesseissa nopeutta rajoittava tekijä. Tämä johtuu siitä, kun neste läpäisee jauhemaisten partikkeleiden väliset huokokset, kapillaaripaine vastustaa painehäviötä virtaussuuntaan. Kastumisvaihetta voidaan kuitenkin nopeuttaa, jos jauhe koostuu huokoisista agglomeraateista, joihin voidaan lisätä pinta-aktiivisia aineita. Myös sekoituksella voidaan nopeuttaa kastumista. [12]

Partikkeleiden kastumista voidaan mitata muun muassa Washburnin menetelmällä, jossa mitataan kontaktikulmaa kapillaari-ilmion avulla. Kontaktikulma on se kulma, jossa neste on suhteessa kiinteään aineeseen. Kun kulma on alle 90° , kiinteä aine on helposti kastuva ja taas, kun kulma on yli 90° , kiinteä aine kastuu huonosti. Tämä on esitetty kuvassa 4, jossa θ on kontaktikulma. [13]



Kuva 4. Kiinteän ja nesteen välinen kontaktikulma. [13]

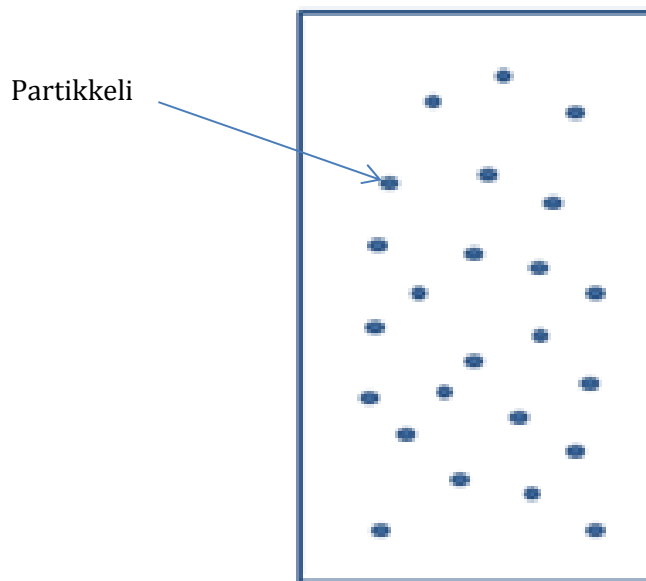
Partikkeleiden uppoamista nesteeseen on vaikea ennustaa ilman kokeellista dataa. Kuitenkin esimerkiksi elintarviketeollisuudessa tehdyistä kokeista voidaan päätellä, että partikkelit, joiden koko on $> 100 \mu\text{m}$ ja tiheys noin 1500 kg/m^3 uppoavat nesteeseen. Vaikeuksia tuottavat erittäin hienot partikkelit, joita syntyy esimerkiksi hankauksen seurauksena. Myös jotkin ilmiöt, kuten turpoaminen, saattavat estää partikkelin uppoamisen. [12]

On toivottua, että partikkelit laskeutuvat hitaasti tai pysyvät suspensiona, jotta ne eivät muodosta sakkaa tietyn ajan jälkeen. Sakan muodostumista voidaan estää käyttämällä riittävän pieniä partikkeleita tai lisäämällä nesteen viskositeettiä, tämä kuitenkin vaikeuttaa jauheen kastumista. [12]

Vaikeasti kastuvien jauheiden dispersio saadaan aikaiseksi helposti esimerkiksi roottori-staattori sekoittimen avulla. [14] Tätä käsitellään enemmän kappaleessa 4.3.

4.12 Suspensio

Suspensio on sellainen karkea dispersio, jossa liukenemattomat partikkelit, joiden halkaisija on tyypillisesti yli $1 \mu\text{m}$, ovat dispergoitu tasaisesti nesteeseen (kuva 5). [15] Suspensioita käytetään lääketuotannossa sellaisiin lääkkeisiin, jotka olisivat muuten pahanmakuisia, tarjoamalla vaihtoehtoisen annostelutavan joko ihon kautta tai injeksiolla. Suspensioita käytetään kuitenkin myös lääkkeiden valmistuksessa esimerkiksi tablettien päällystysliuoksissa. [16]



Kuva 5. Suspensio.

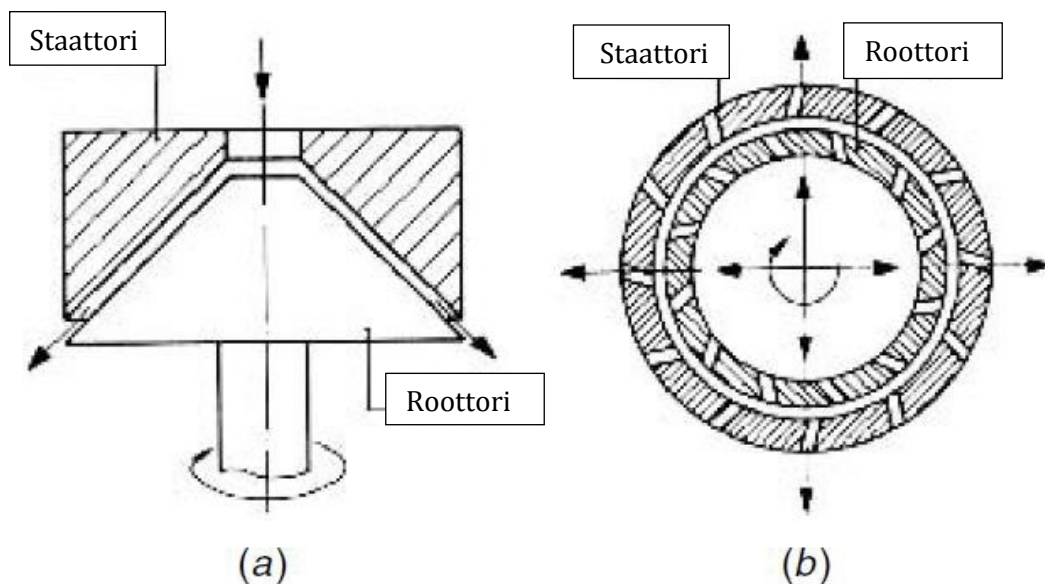
Hyvällä suspensiolla on muutamia tärkeitä ominaisuuksia. Dispergoitu materiaali ei saa laskeutua nopeasti ja ne partikkelit, jotka laskeutuvat eivät saa muodostaa kovaa kakkua, vaan niiden pitää uudelleendispergoitua helposti. Suspensiolla ei saa myöskään olla liian suuri viskositeetti, koska sen pitää virrata vapaasti. Suspensiolla tulee olla myös hyvä väri ja haju. [16]

Fysikaalinen stabiilius on tila, jota tavoitellaan niin suspensioiden, kuin muidenkin lääkeaineiden kohdalla. Suspensioiden fysikaalinen stabiilius tarkoittaa sellaista tilaa, jossa partikkelit eivät muodosta kasaumia ja ne ovat tasaisesti jakautuneita dispersiossa. Kuitenkaan tällaista stabiilia tilaa harvoin tavataan, koska partikkelit laskeutuvat ajan myötä maan vetovoiman vaikuttaessa niihin. [15] Tästä puhutaan lisää kappaleessa 4.4.

4.2 Roottori-staattori in-line sekoitus

In-line sekoitus tarkoittaa, että sekoittuminen tapahtuu putkistossa, eikä erillisessä sekoittimella varustetussa astiassa. Tämä mahdollistaa jatkuvan sekoittumisen, eli sitä voidaan helposti hyödyntää myös jatkuvatoimisissa prosesseissa. [7]

Roottori-staattorisekoitin koostuu todella nopeasti (tyypillisesti 10-50 m/s) pyörivästä roottorista, joka on erittäin lähellä paikallaan olevaa staattoria. Nämä yhdessä saavat aikaan suuremman leikkausvoiman, suuremman nopeuden ja suuremman paikallisen energian dissipaation verrattuna perinteisiin mekaanisiin sekoittimiin. Kuvassa 6 a) näkyy poikkileikkaus yksinkertaisesta kartiomallisesta sekoittimesta ja b) näkyy kuva aukollisesta sekoittimesta yläpuolelta. Aukkojen avulla saadaan lisättyä leikkausvoimaa, joka pilkkoo partikkeleita pienemmiksi. [14]



Kuva 6. Kuvassa a) on poikkileikkaus kartion mallisesta staattori-roottorisekoittimesta, kuvassa b) on aukollinen staattori-roottorisekoitin kuvattuna ylhäältä [14].

Roottori-staattorisekoittimille on olemassa monia sovelluksia teollisuudessa. Niitä käytetään esimerkiksi dispergointiin ja homogenisointiin. Niitä voidaan käyttää kuitenkin vain, kun seoksen viskositeetti on alle 150 Pas. Tästä suurempiin viskositeetteihin sovelletaan ekstruudereita roottori-staattorisekoittimien tilalla. [14]

Koska roottori-staattorisekoittimella pystytään samanaikaisesti sekoittamaan ja pilkkomaan partikkeleita, ne ovat erittäin hyödyllisiä laitteita. Tämä samanaikaisuus säästää aikaa ja vaivaa, kun ei tarvitse käyttää montaa eri laitetta. Kuitenkin, tämä myös tekee roottori-staattorisekoittimista vaikeita käyttää, koska jokaisessa osaprosessi voi olla eri muuttuja, joka vaikeuttaa prosessin operoimista. [14]

In-line roottori-staattori sekoitusta on tutkittu vain vähän. Markkinoita hallitsee tällä hetkellä muutama erikoistunut yritys, jotka eivät julkaise tutkimuksiaan, joten yleistä tietoa on vain vähän käytettävissä. Yleisesti mittakaavan kasvattaminen laboratoriomittakaavasta teollisuusmittakaavaan tehdään yritys-erehdys -menetelmällä ilman vakaita teknisiä periaatteita. Tämä vaikeuttaa ja pitkittää laitteen käyttöönottoa. [14]

Roottori-staattorisekoitus on hyvä vaihtoehto nestemäiselle sekoitukselle sekä silloin, kun vaikeasti kastuvia jauheita dispergoidaan nesteeseen. Tällaisissa sovelluksissa käytetään lähes aina in-line roottori-staattorisekoitinta, koska sen aiheuttama alipaine imee jauheen helposti virtaavan nesteen sekaan. Sekoittimen mekaaninen ja hydraulinen leikkaus dispergoivat jauheen nopeasti nesteeseen. [14]

5 Suspension analysointi

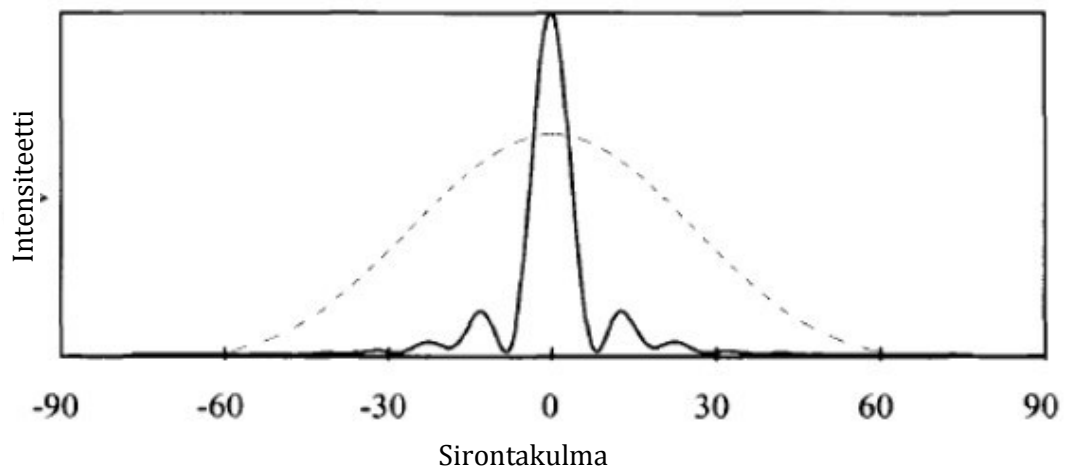
Suspensioita voidaan analysoida monella eri menetelmällä riippuen mitä halutaan analysoida. Suspensioista voidaan analysoida esimerkiksi sedimentoitumisaikaa tai flokkuloitumista. Tässä työssä tutkitaan kuitenkin partikkelikokoja ja -kokohajontaa sekä suspensioiden viskositeettia. Partikkelikokojen ja -kokohajonnan analysoimiseksi valosirontamenetelmät ovat parhaita analyysimenetelmiä. Niiden avulla saadaan helposti tietoa partikkelikokojakaumasta, partikkelikasaumien koosta ja muodosta. Partikkelikokoa ja -hajontaa voidaan mitata myös erilaisilla mikroskopiamenetelmillä, joista tässä työssä käsitellään ainoastaan valomikroskopiaa. [17]

5.1 Valonsirontamenetelmät

Valonsirontaa (*Light Scattering, LS*) on tutkittu paljon ja viimeisien vuosikymmenten aikana siitä on tullut erittäin käytetty analyysimenetelmä monella tieteen alalla. Valonsironta on erittäin monipuolinen analyysimenetelmä, koska sillä voidaan selvittää materiaalien ominaisuuksia erittäin laajasti. Valonsironnassa analysoidaan kuviota, jonka hajaantunut valo tuottaa osuessaan näytteessä oleviin partikkeleihin. [18] Valosirontamenetelmät voidaan jakaa staattisiin (*Static Light Scattering, SLS*) ja dynaamisiin (*Dynamic Light Scattering, DLS*) valonsirontamenetelmiin. Staattinen valonsironta mittaa sirtontaintensiteettiä, joka aiheutuu valon ja partikkelin vuorovaikutuksesta, paikan funktiona. Dynaaminen valonsironta taas mittaa sirtontaintensiteettiä, joka aiheutuu valon ja partikkelin vuorovaikutuksesta, ajan funktiona. [19] Käytettävä menetelmä valitaan tyypillisesti sen mukaan mitä laitteita on käytettävissä ja mikä on haluttu muuttuja. [17]

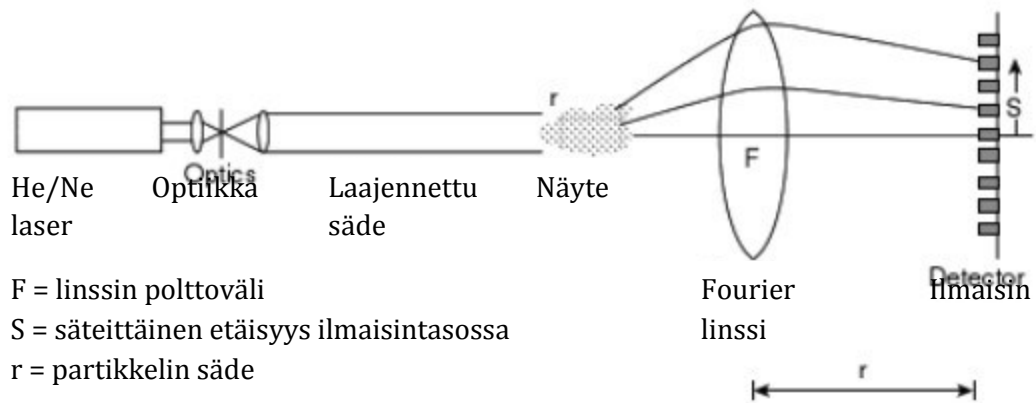
5.1.1 Staattinen valonsironta

Staattinen valonsironta perustuu Mie-teoriaan ja siitä yksinkertaistettuihin teorioihin. Siinä mitataan sironneen valon intensiteettiä tietyllä aikavälillä sirontakulman funktiona. Partikkelit muodostavat valonsirontakuvion (kuva 7), jota analysoidaan minimien ja maksimien sijaintien avulla. Minimit ja maksimit sijottuvat kuvioon eri kohtiin riippuen partikkeleiden ominaisuuksista. Suurien partikkeleiden synnyttämä kuvio muodostaa korkeamman huipun (suuremman intensiteetin) pienille sirontakulmille, kuvassa näkyvä yhtenäinen viiva, ja pienten partikkeleiden synnyttämä kuvio taas jakautuu tasaisemmin laajemmalle alueelle, kuvassa näkyvä katkoviiva. [18]



Kuva 7. Valonsirontakuvio [18].

Tässä työssä käytettävä laserdiffraktioon perustuva analyysimenetelmä perustuu tälle staattiselle valonsirontamenetelmälle. Kuvassa 8 on kuvattu laitteen toiminta. Laserdiffraktiossa valonlähde tuottaa monokromaattisen valonsäteen ja läpäistyään usean optisen komponentin säde muodostaa laajennetun ja kohdistetun säteen, joka kulkee näytteen läpi. Näyte voi tässä analyysimenetelmässä olla joko neste tai kiinteä. Näytteessä olevat partikkelit saavat aikaan näytteelle ominaisen sirontakuvion, joka kulkee Fourier linssin kautta ilmaisimeen havaittavaksi ja muuttaa tietokoneiden avulla luettavaksi dataksi. [18]

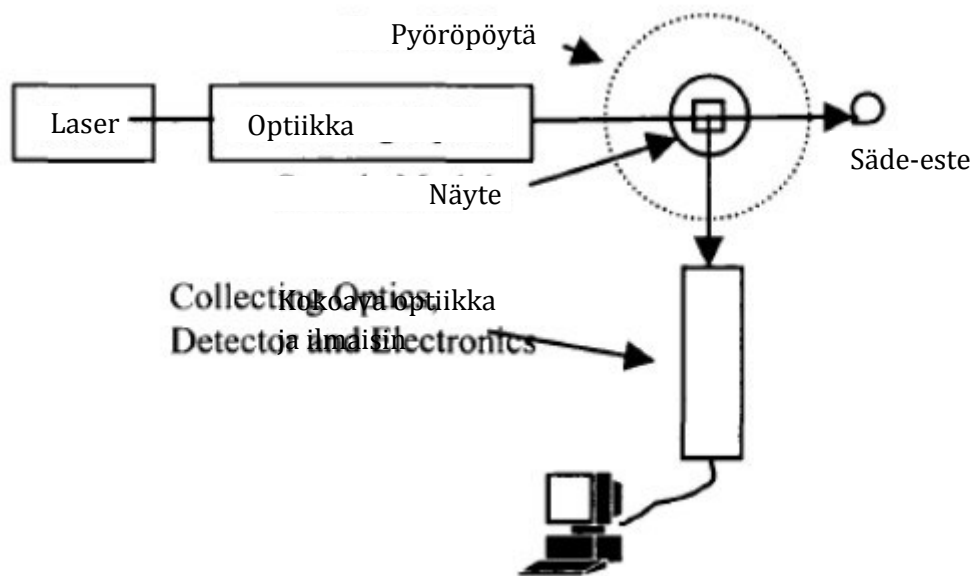


Kuva 8. Laser diffraktiolaitteen toiminta [17].

5.12 Dynaaminen valonsironta

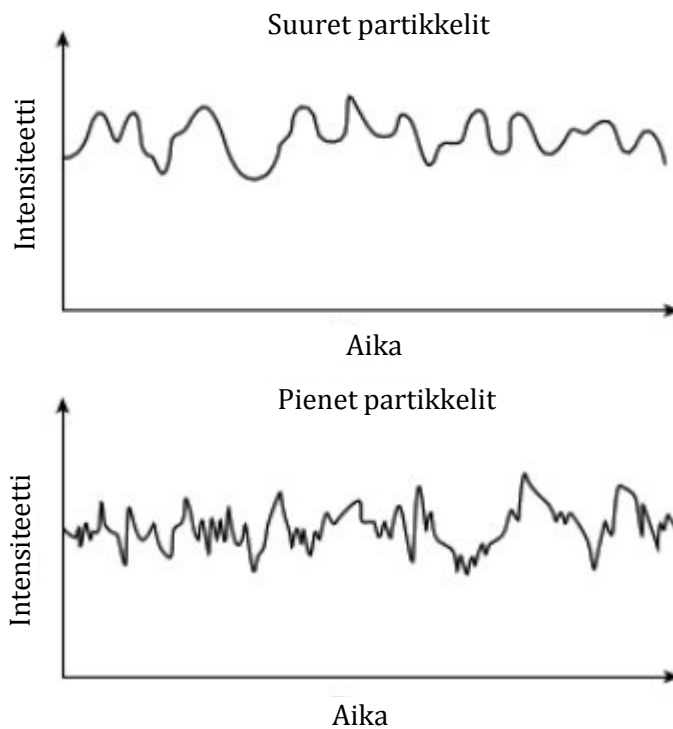
Dynaaminen valonsirontaan perustuva analyysimenetelmä on varsin saman tyyppinen menetelmä kuin laserdiffraktio. Se eroaa laserdiffraktiosta kuitenkin siten, että intensiteettiä mitataan laajemmalla sirontakulmalla, kuitenkin kiinnittämättä huomiota erittäin pieniin kulmiin. Laite kalibroidaan absoluuttisia intensiteetin määrittämiä varten käyttämällä aineita, joiden sirontaintensiteetti tunnetaan. [18]

Dynaamista valonsirontaa mitataan usein fotonikorrelaatiopektrometrillä (*Photon correlation spectroscopy, PCS*). Kuvassa 9 on esitetty tällaisen laitteen toiminta. Siinä lasersäde kulkee optisten komponenttien läpi näytteelle. Näyte sijaitsee pyöröpöydällä ja sen partikkeleista heijastuvat säteet kulkeutuvat kokoavan optiikan läpi ilmaisimeen ja edelleen tietokoneiden avulla muuttuvat luettavaksi dataksi. [18]



Kuva 9. Fotonikorraatiospektroskopia [18].

PCS perustuu Brownin-liikkeen avulla mitattuun partikkelikokoon. Brownin-liike on pienten partikkeleiden satunnaista liikettä, joka aiheutuu, kun partikkelit törmäävät suspensiossa vielä pienempiin molekyyleihin. Tämän liikkeen takia siroutuneen valon intensiteetti vaihtelee riippuen partikkeleiden nopeudesta. Suuret partikkelit liikkuvat hitaammin kuin pienet partikkelit, joten kuvaajat, jotka muodostetaan mittaamalla vaihtelun intensiteettiä ajan funktiona, riippuvat partikkelikoosta. Esimerkit suurten ja pienten partikkeleiden tuottamista kuvaajista löytyy alla olevasta kuvasta 10. [17]



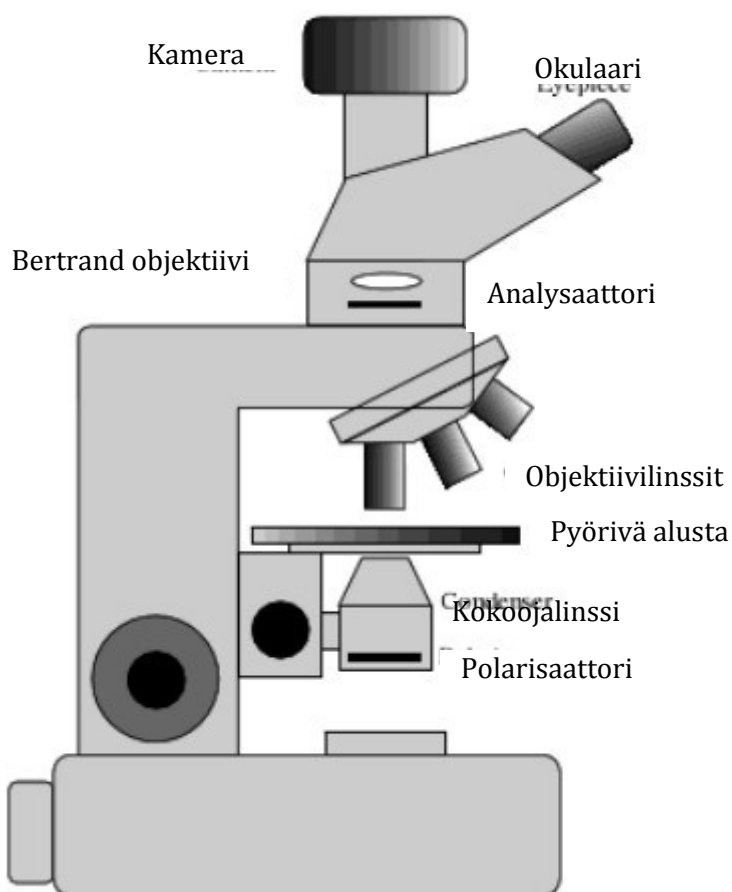
Kuva 10. PCS:llä mitattujen partikkeleiden kuvaajat [17].

5.2 Valomikroskopia

Valomikroskopia on yleisin tapa mitata suspensiossa olevien partikkeleiden kokoa, muotoa ja kasautumista. Partikkeleiden koon mittaamiseen voidaan käyttää manuaalisia, puoliautomaattisia tai automaattisia kuvan analysointimenetelmiä. [17] Valomikroskopiaa käytetään yleensä yhdessä jonkin toisen analyysimenetelmän kanssa antamaan tietoa partikkeleiden ominaisuuksista. [20]

Valomikroskooppi hyödyntää kahtaistaittumisen ilmiötä, joka muodostuu molekyylien linjauksesta kiteissä, kun ne ovat vuorovaikutuksessa polarisoidun valon kanssa. Kuvassa 11 on valomikroskoopin eri osat. Siitä huomataan, että muut osat ovat samat kuin tavallisessa mikroskoopissa, mutta näytteen ylä- ja alapuolella on kaksi polarisoivaa suodatinta, joita kutsutaan analysaattoriksi ja polarisaattoriksi. Nämä suodattimet voidaan myös kääntää väliaikaisesti pois, jotta näytettä voidaan myös analysoida ilman polarisaatiota. Pyörivän näytealustan ansiosta näytettä voidaan tarkastella

valoon nähden eri kulmista. Bertrand objektiivin tarkoituksena on olla tarkentavana apulinssinä okulaarin ja analysaattorin välissä. Kun halutaan tallentaa kuva näytteestä, kamera on välttämätön apuväline. Digitaalinen kamera on yleisesti käytetty mikroskopiassa, koska se tarjoaa nopeasti korkealaatuisen kuvan hyvällä resoluutiolla. [20]



Kuva 11. Valomikroskoopin osat [20].

Näyte valmistellaan valomikroskopiaa varten niin, että tippa näytettä asetetaan lasilevyllä ja peitetään peitelasilla. Jos suspensiota pitää laimentaa, laimentaminen tulisi tehdä jo suspensiossa olevalla nesteellä, joka ei liuota partikkeleita. Jotta partikkelit erottuvat mikroskoopissa selvimmin, tulee partikkeleiden ja nesteen taitekerrointen olla mahdollisimman kaukana toisistaan. Jos partikkeleissa on paljon Brownin-liikettä, niiden analysoiminen

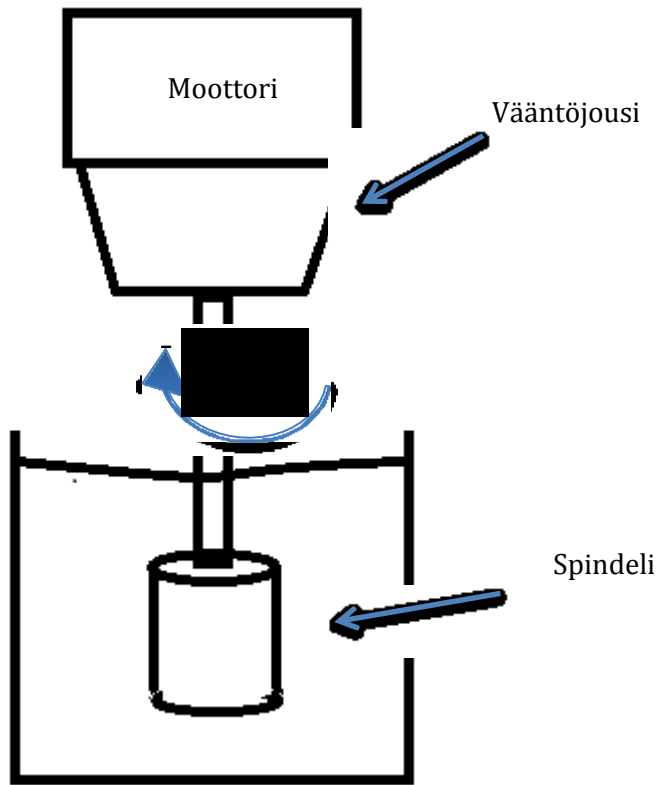
mikroskoopilla on hankalaa. Näytteen tulee myös olla huolellisesti levitetty lasilevyllä, jotta vältetään agglomeraattien analysoimiselta. [21] [17] [20]

5.3 Viskositeetin mitta

Nesteen viskositeetti tarkoittaa sen vastustusta virtaukselle tai liikkeelle. Viskositeettia voidaan mitata yksinkertaisesti viskosimetrillä. Viskosimetrejä on hyvin paljon erilaisia riippuen mitattavasta nesteestä. Muutamia esimerkkejä ovat kapillaariviskosimetri ja rotaatioviskosimetrit. Näistä rotaatioviskosimetrit ovat eniten käytettyjä, koska niillä voidaan mitata paljon eri tyyppisiä nesteitä. [22]

Rotaatioviskosimetrin, kuva 12, toiminta perustuu pyörivän osan aiheuttamaan vääntömomenttiin, jota laite mittaa. Spindeli asetetaan nesteeseen ja moottori pyörittää spindeliä asetetulla pyörimisnopeudella. Pyörimisliike synnyttää viskositeettivastuksen, joka kasvaa verrannollisesti viskositeetin kasvaessa. Viskositeettivastuksen voittamiseksi laite tarvitsee suurempaa vääntömomenttia, jotta pyörimisnopeus pysyy vakiona. [23]

Rotaatioviskosimetrin etuihin kuuluu, että sillä voidaan mitata aineita suurista viskositeeteista pieniin viskositeetteihin. Rotaatioviskosimetrejä on myös markkinoilla paljon erilaisia. Näillä kaikilla on kuitenkin yhteistä se, että spindeliä voidaan vaihdella aina sylinterimäisestä kartioon tai levyyn. [23]



Kuva 12. Rotaatioviskosimetri sylinterispindelillä.

6 Varastointi sekoituksen jälkeen

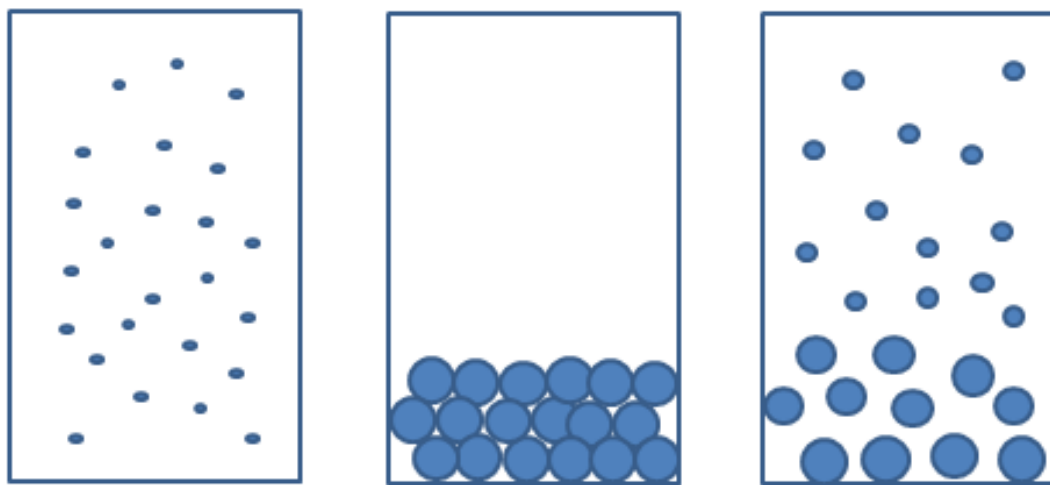
Lääkeaineita varastoidaan aina jonkin aikaa ennen käyttöä. Varastoinnin aikana on tärkeää, että lääkeaine pysyy stabiilina. Dispersioissa tiettyjen ominaisuuksien, kuten partikkelikokojakauman, pinta-alan, kiteiden muodostumisen ja rakenteen, ei tulisi juurikaan muuttua varastoinnin aikana. Jos dispersiossa kiintoaine liukenee nesteeseen, sen pitää myös pysyä liuenneena varastoinnin aikana. Tällaiset muutokset saattavat aiheuttaa alenemista dispersion suorituskyvyssä. Dispersioita varastoidessa erityisesti sedimentointi ja flokkulointi ovat ongelmia, mutta myös partikkeleiden kiteytyminen. [16]

Vaikka partikkelikoko olisikin heti dispergoinnin jälkeen pieni, kiteytymistä tapahtuu aina varastoinnin aikana. Kiteytyminen on yleisempää silloin, kun lämpötilassa tapahtuu muutoksia, koska se muuttaa partikkeleiden liukenemista. Kiteytyminen on ongelma erityisesti vain osittain liukenevien aineiden kanssa. Jos suspensiossa on monen kokoisia partikkeleita, niin varastoinnin aikana suuret partikkelit kasvavat entisestään ja pienet taas pienenevät kiteytymisen ansiosta, tätä ilmiötä kutsutaan myös termillä Ostwaldin ”kypsyminen” (eng. *Ostwald ripening*). Varastoinnin helpottamiseksi dispergoinnissa tulisi pyrkiä siihen, että partikkelit ovat mahdollisimman saman kokoisia. [24]

6.1 Sedimentointi

Sedimentointi tarkoittaa partikkeleiden laskeutumista astian pohjalle painovoiman vaikutuksesta, koska partikkeleiden tiheys on yleensä suurempi kuin nesteen. Kuten aikaisemmin kappaleessa 4.1.2 mainittiin, niin suspensioiden fysikaalinen stabiilisuus tarkoittaa sitä, että partikkelit ovat tasaisesti jakautuneet dispersioon. Vaikka partikkeleiden laskeutumista on mahdoton estää kokonaan, on mietittävä niitä tekijöitä, jotka vaikuttavat laskeutumisnopeuteen. [16]

Kuva 13a esittää tilannetta, jossa partikkelit ovat satunnaisesti dispergoituneita nesteeseen eikä sedimentoitumista tapahdu. Tämä on mahdollista, kun partikkelit ovat erittäin pieniä (halkaisija alle 100 nm) sekä kiinteän aineen ja nesteen tiheysero on pieni. Kuva 13b esittää tilannetta, jossa partikkelit ovat kokonaan laskeutuneet ja muodostaneet kakun astian pohjalle. 13c esittää tilannetta, joka on käytännössä yleisin. Siinä suuret partikkelit ovat laskeutuneet astian pohjalle, kun taas pienet partikkelit eivät. [17]



a) ei sedimentoitumista b) täysin sedimentoitunut c) osittain sedimentoitunut

Kuva 13. Dispergoituneiden partikkeleiden sedimentoituminen. [17].

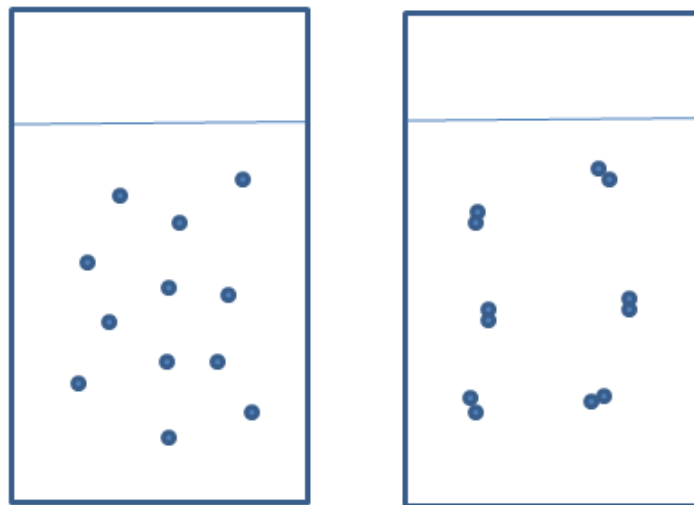
Sedimentoitumista ja kakun muodostumista voidaan vähentää eri tavoin. Näitä ovat esimerkiksi:

- neste- ja kiinteän faasin tiheyseron pienentäminen, jossa nesteeseen liuotetaan jotain inerttiä ainetta, kuten sokeria tai glyserolia, kasvattamaan tiheyttä.
- partikkelikoon pienentäminen, jossa partikkelit jauhetaan alle $0,1\ \mu\text{m}$ kokoisiksi.
- paksuntajien käyttö, jossa lisätään polymeerejä, joilla on korkea molekyylimassa, kasvattamaan nesteen viskositeettia.

- ”inerttien” hienojen partikkeleiden lisääminen suspensioon muodostaa geelin veteen sekoitettaessa.
- polymeerien ja hienojen partikkeleiden seos muodostaa vieläkin lujatekoisemman geelin.
- kontrolloitu flokkulaatio, jossa suspensioon lisätään elektrolyyttejä aiheuttamaan heikkoa flokkulaatiota (lisää kappaleessa 4.4.2) ja geelin muodostumista.
- heikkojen flokkien muodostaminen, jossa lisätään nanopartikkeleita absorboivaa polymeeriä, joka aiheuttaa heikkoa flokkuloitumista ja geelin muodostumista.
- nestekidefaasien käyttö, jossa pinta-aktiivisia aineita lisätään nesteeseen viskositeetin kasvattamiseksi. [17]

6.2 Flokkulaatio

Flokkulaatio tarkoittaa pienten kasaumien syntymistä, kuten kuvassa 14. Nämä kasaumat pysyvät koossa Van der Waalsin voimien vaikutuksesta. Joskus partikkeleiden välille syntyy suurempia voimia ja ne muodostavat agglomeraatteja. Nämä taas muodostavat kiinteän kakun astian pohjalle. Tätä kakkua on vaikea uudelleen dispergoida. [16] Jos partikkelit ovat flokkuloituneet, ne laskeutuvat astian pohjalle nopeammin, koska maan vetovoima vetää isompia partikkeleita voimakkaammin puoleensa. [24]



Kuva 14. Partikkeleiden flokkuloituminen nesteessä.

Joskus dispersioissa halutaan jonkin asteista flokkuloitumista, koska silloin partikkelit saadaan yleensä helpommin uudelleen dispergoitua varastoinnin jälkeen. Jos taas tilanne on sellainen, että suspensio tulee valmistuksen jälkeen nopeasti käyttöön, flokkuloituminen ei ole haluttua. Flokkuloitumista voidaan kontrolloida säätämällä partikkelikokoa, käyttämällä elektrolyyttejä ja lisäämällä polymeerejä suspensioon. [24]

SOVELTAVA OSA

7 Nykyisten liuosten ominaisuudet

Nykyisillä liuksilla tarkoitetaan nykyisellä valmistusmenetelmällä valmistettuja tablettien päällystys- ja rakeistusliuoksia. Tässä työssä puhutaan yleisesti liuksista, vaikka osa tuotteista on suspensioita. Nykyiset liukset testattiin hakemalla näytteet suoraan tuotannosta. Näytteistä mitattiin partikkelikoko, partikkelikokojakauma sekä viskositeetti. Mitattavia liuoksia oli alun perin yhdeksän, joista kaksi oli rakeistusliuoksia ja seitsemän päällystykseen käytettäviä suspensioita. Kuitenkin tuotantoaikatauluista johtuen ei saatu näytteitä kuin seitsemästä päällystykseen käytettävästä suspensiosta tai liuksesta sekä yhdestä rakeistusliuksesta. Samasta syystä kustakin liuksesta saatiin vain yksi näyte. Näyte saatiin tuotannon ylimäärästä. Partikkelikokojakauma määritettiin laserdiffraktiolla, partikkelikoko valomikroskoopilla ja viskositeetti rotaatioviskosimetrillä.

Taulukko 1. Nykyisten liuosten ominaisuuksia sekä sekoitusmenetelmät.

| Tuote | Liuos/Suspensio | Homogenoiva-/Lapasekoitin |
|-------|-----------------|---------------------------|
| 1 | Suspensio | Lapasekoitin |
| 2 | Suspensio | Lapasekoitin |
| 3 | Liuos | Lapasekoitin |
| 4 | Liuos | Lapasekoitin |
| 5 | Liuos | Lapasekoitin |
| 6 | Suspensio | Homogenoiva sekoitin |
| 7 | Suspensio | Homogenoiva sekoitin |
| 8 | Liuos | Lapasekoitin |
| 9 | Liuos | Lapasekoitin |

Yllä olevasta taulukosta 1 nähdään ovatko nykyiset tuotteen liuoksia vai suspensioita sekä minkä tyyppisellä sekoittimella ne sekoitetaan nykyään. Tässä työssä käytettävistä liuksista tuotteet 6 ja 7 sekoitetaan

homogenoivalla sekoittimella ja loput liuokset sekoitetaan lapasekoittimella. Raaka-aineiden puolesta tuotteet 2, 6 ja 7 ovat hyvin samankaltaisia suspensioita ja sisältävät paakkuuntuvia metallioksiedeja. Myös tuotteet 1 on suspensio. Tuotteet 3, 4, 5, 8 ja 9 ovat liuoksia, eli kaikki partikkelit liukenevat nesteeseen. Tuotteen 3 valmistuksessa käytetään korkeaa lämpötilaa, koska liuos on kiinteä huoneenlämmössä.

7.1 Viskositeetin mitta

Viskositeetti mitattiin Brookfieldin LVDV-II+Pro viskosimetrillä, jossa oli UL-adapteri ja sylinterimäinen spindeli. UL-adapteri on lisäosa, joka mahdollistaa pienen näytemäärän ja mittauksen matalille viskositeeteille. Siinä on myös vesikiertoinen lämpövaippa, jonka avulla voidaan pitää näyte halutussa lämpötilassa. Kuvassa 15 on kuva koelaitteistosta. Näyte piti valmistella mittausta varten lämmittämällä niin kauan, että se saavuttaa halutun lämpötilan. Lämpötilaa mitattiin erillisellä lämpömittarilla.



Kuva 15. Vasemmalla Brookfield LV DV-II+Pro viskosimetri isolla sylinterispindelillä ja oikealla UL-adapteri asennettuna.

Laitteen käynnistämisen ja nollauksen jälkeen siihen kiinnitetään spindeli. Laitteeseen syötetään alkutietoina käytettävä sipindelityyppi ja kierrosnopeus. Tässä työssä käytettävään adapteriin menee 16 ml näytettä, joten se mitataan mitta-astiaan. Spindeli asetetaan mitta-astiaan ja käynnistetään mittaus. Mittauksen aikana laitteen näytöllä näkyy vääntömomentti, jonka on pysyttävä rajoissa 10 – 90 %, mielellään lähellä 50 %. Jos vääntömomentti kasvaa liian suureksi (100 %) tai on liian pieni (alle 10 %), kierrosnopeutta pitää muuttaa.

Oikeita kierrosnopeuksia etsittiin yritys-erehdys –menetelmällä kokeilemalla useampaa kierrosnopeutta. Kuitenkin liuosta tarkastelemalla ja heiluttamalla pystyi päättämään viskositeetin suurusluokkaa ja sitä kautta taulukosta katsomaan, mikä olisi sopiva kierrosnopeus. Kun laite on mitannut

viskositeetin, se lähettää tiedon tulostimeen, josta tulostuu tulospaperi. Taulukkoon 2 kappaleeseen 10.1 on koottu tuotannon näytteiden viskositeetit, käytetty kierrosnopeus sekä mittauslämpötila.

7.2 Partikkelikoon mittaus

Partikkelikokoa tarkasteltiin ensin valomikroskoopilla ennen partikkelikokojakauman mittaamista laserdiffraktiolla. Tämä oli hyvä tehdä sen takia, että nähdään, onko partikkelikokojakauman antama tulos järkevä. Käytetty Olympuksen valomikroskooppi on esitetty kuvassa 16. Valomikroskoopilla tarkasteltiin näytettä, joka oli saman vahvuinen, kuin laserdiffraktiolla mitattu näyte. Eli näytteitä laimennettiin kummallekin saman verran.



Kuva 16. Valomikroskooppi.

Taulukkoon 4 kappaleeseen 10.2 on koottu valomikroskoopilla saatuja Havaintoja. Valomikroskoopissa olevalla kameralla otettiin kuvia partikkeleista sekä tietokoneohjelman avulla mitattiin partikkeleiden suurinta halkaisijaa. Partikkelit olivat muodoltaan pyöreähköjä. Kuvat ovat nähtävissä myös kappaleessa 10.2.

7.3 Partikkelikokojaukauman mittaus

Partikkelikokojaukauman mittaamiseen käytettiin laserdiffraktioon perustuvaa Beckman Coulterin LS 13 320 -laitetta, joka näkyy kuvassa 17. Näytteen mittaamiseen käytettiin Universal Liquid Module (ULM) -moduulia, joka on kuvassa rajattu punaisella. Tällä laitteella voidaan nopeasti ja luotettavasti mitata partikkelikokojakaumaa sekä kuivista, että märistä näytteistä. Laite mittaa sironneen valon intensiteettiä lasersäteen kulkiessa dispergoidun näytteen läpi ja määrittää partikkeleiden koon Fraunhoferin teorian mukaan. Tämä teoria on yksinkertaistettu versio Mie-teoriasta. Tällä laitteella voidaan myös mitata erittäin pieniä partikkeleita PIDS (*Polarized Intensity Differential Scattering*)-menetelmällä.



Kuva 17. Beckman Coulter LS 13 320 laserdiffraktiolaite.

ULM-moduulilla on mahdollista mitata 0,017 – 2000 µm kokoisia partikkeleita. Moduuli täyttyy dispergointineesteellä, johon laitteen yläpuolelta olevasta luukusta syötetään näytettä pipetillä. Näytettä syötetään laitteeseen sen verran, että peittoaste on sopiva (8-12 %). Kun peittoaste on sopiva, ajo käynnistetään. Tässä työssä ajoaika oli 60 sekuntia, pumpun nopeus 31 % täydestä nopeudesta ja dispergointineesteenä oli vesi. Tämä laite mittaa partikkelin tilavuus- eikä pinta-alaperusteisesti, jonka takia tulokset eivät ole tässä muodossa vertailukelpoisia valomikroskoopilla saatuihin tuloksiin.

Liuokset olivat sen verran vahvoja, että tuotteita 1, 2, 6 ja 7 piti laimentaa muutama tippa 10 ml dekantterilasiin ennen näytteen syöttämistä tipoittain laitteeseen. Näytteistä tehtiin kolme toistokoetta, jotta saadaan lisättyä tulosten luotettavuutta. Laitteen mittaamien tilavauusperusteisesti laskettujen tulosten keskiarvot näkyvät liitteessä 1 olevassa taulukossa. Taulukkoon 6 kappaleeseen 10.3 on laskettu halkaisijaperusteiset jakaumat kaavalla 1. Tuotteelle 3 ei saatu mitattua jakaumaa, koska se on kiinteä huoneen lämmössä, eikä tällä laitteella voi lämmittää näytettä. Koska tuotteet 4, 5 ja 9 olivat liuoksia, näillekään ei mitattu jakaumaa.

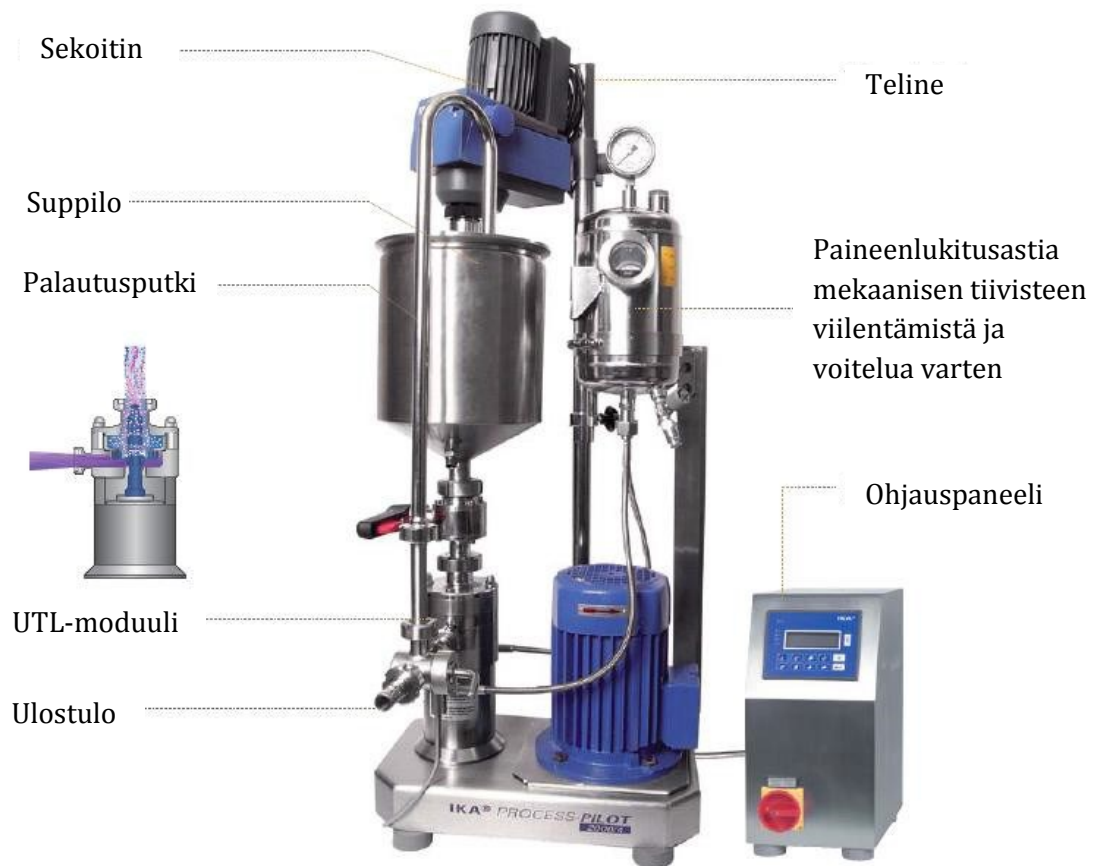
$$d = \sqrt[3]{\frac{6V}{\pi}} \quad (1)$$

Missä d =halkaisija
 V =tilavuus

8 Koelaitteisto

Sekoituskokeissa koelaitteena käytettiin IKA:n in-line roottori-staattori sekoitinta PROCESS PILOT 2000/4, joka on pilot-mittakaavan sekoitin (kuva 18). Tämä sekoitin on erittäin monipuolinen ja luotettava sekä erittäin hyvin kiintoaineiden dispergointiin sopiva laite. Koska sen sekoitinpään nopeus, sekoituspäät ja sekoituskammion geometria ovat rakenteellisesti teollisuusmittakaavan laitteisiin, mahdollinen mittakoon kasvattaminen on helppoa. Tällä sekoittimella on myös mahdollista työskennellä tarvittaessa yli-tai alipaineessa, sekä jopa 120 °C lämpötilassa. Sekoittimen maksimi virtauskapasiteetti vedelle on 500 l/h. [25]

PROCESS PILOT on vakiona varustettu ULTRA-TURRAX UTL-dispergointimoduulilla. UTL-moduulissa on yksi staattori-roottori, eikä siinä ole juurikaan mitään hienouksia, kuten useampia roottori-staattoreita tai pölynpoistoa. UTL-moduuli soveltuu parhaiten panostoimisiin prosesseihin ja aina karkeista hienoihin jauheisiin. Perinteiseen lapasekoittimeen verrattuna tällä sekoittimella sekoitusaika lyhenee huomattavasti, koska sekoituspää dispergoi kiintoaineen tasaisesti ja nopeasti nesteeseen. UTL-moduuli on esitetty kuvan 18 vasemmassa reunassa. [25]

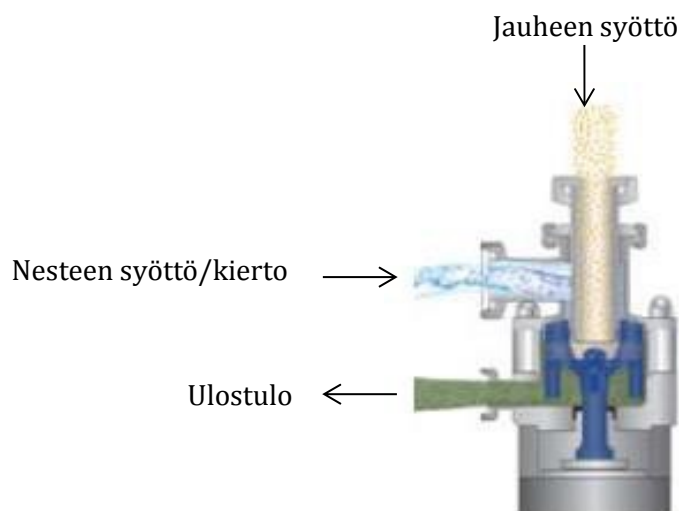


Kuva 18. IKA PROCESS PILOT in-line roottori-staattori sekoitin. [25]

Kuvasta 18 poiketen tämän työn koejärjestelyissä ei ole suppiloa, vaan sisääntulo- ja ulostuloputket ovat kiinnitetty suoraan liuosastiaan eikä astiassa ole erillistä sekoitinta.

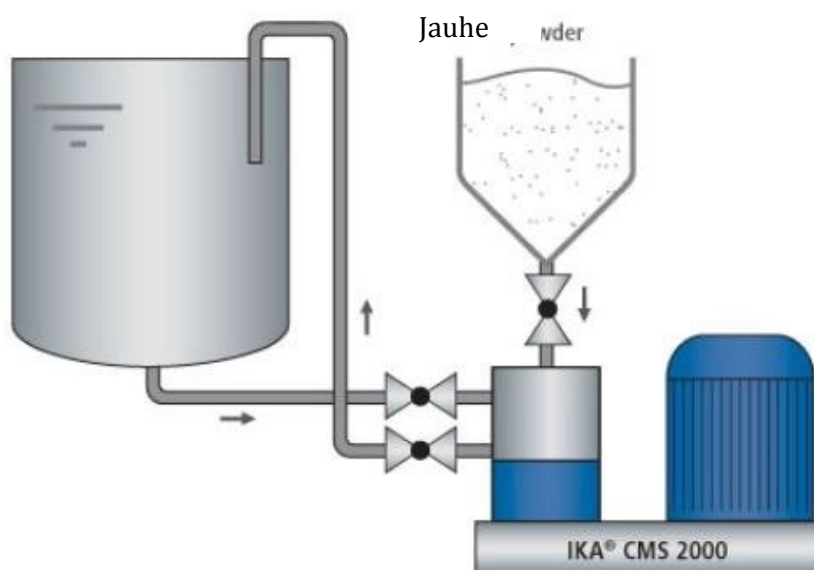
UTL-moduulin tilalle on saatavissa erilaisia moduuleita. Tässä työssä käytettiin CMS-moduulia, jossa on erillinen syöttö jauhemaisille aineille. CMS-moduuli on esitetty kuvassa 19. Kun neste saavuttaa roottorin, muodostuu alipaine, jonka avulla jauhe saadaan syötettyä suoraan nestekierto. Kun jauhe saavuttaa staattorin, se dispergoituu tasaisesti nesteeseen. Koska neste ja kiinteä faasi kohtaavat vasta roottori-staattori sekoittimessa, jossa on erittäin suuri nopeus, agglomeraattien syntyä voidaan ehkäistä. Tässä moduulissa saadaan kasvatettua nesteen virtausnopeutta jopa 6500 l/h asti.

Nesteen virtausnopeus on kuitenkin suoraan verrannollinen jauheen syöttönopeuteen. [25]



Kuva 19. IKA CMS-moduuli. [25]

Teollisuudessa laitteiden sijoittelu pyritään saamaan kuvan 20 mukaiseksi. Siinä liuosastiassa on pohjassa ulosotto, josta tulee syöttö sekoittimeen. Astian tulee olla niin korkealla, että nestepinnan ja sekoittimen sisääntulon välinen korkeusero on vähintään puoli metriä. Jauheet syötetään sekoittimeen syöttösuppilon kautta ja sekoitettu liuos taas johdetaan astian yläosaan. Tätä liuosta voidaan kierrättää tarvittava määrä. [26]



Kuva 20. Laitteiden asettelu teollisuusmittakaavassa. [26]

9 Sekoituskokeet

Sekoituskokeiden tarkoituksena oli testata uuden sekoittimen kyvykkyyttä sekoittamaan nykyisiä päällystys- ja rakeistusliuoksia. Sekoituskokeissa valmistettiin samat liuokset kuin tuotannosta pyydetyt näytteet, kuitenkin myös ne kaksi liuosta, joista ei saatu tuotannosta näytteitä. Sekoitus tehtiin pilot-mittakaavan in-line roottori-staattori sekoittimella, joka on esitetty kappaleessa 8. Liuosten reseptit löytyvät liitteestä 2. Kutakin liuosta tehtiin kaksi onnistunutta erää.

9.1 Kokeiden suoritus

Jokaisesta liuoksesta tehtiin kaksi 15 kg erää, joten liitteessä 2 olevat tuotantomittakaavan reseptit on kerrottu kukin eri kertoimella. Liuokset valmistettiin muuten samalla tavalla kuin tuotannonohjausjärjestelmässä on kunkin liuoksen osalta kerrottu, mutta sekoittimena käytettiin IKA:n PROCESS PILOT sekoitinta. Kokeiden aikana mitattiin sekoitusaikaa sekä tarkkailtiin silmämääräisesti liuosten sekoittumista. Sekoitusaikaa alettiin mitata siitä, kun aloitettiin jauheen syöttö. Sekoitus ja sekoitusajan mittaus lopetettiin siinä vaiheessa, kun liuos oli silmämääräisesti sekoittunut. Tästä liuoksesta otettiin näyte.

9.2 Kokeiden eteneminen

Tuotteiden 1, 3, 4, 5, 8 ja 9 toistokokeet sujuivat ilman suurempia ongelmia. Tuotteiden 2, 6 ja 7 kokeissa ongelmia aiheutti helposti paakkuuntuvat metallioksidit. Koska syöttöputki on varsin kapea, se menee tukkoon helposti paakkuuntuvien raaka-aineiden johdosta. Näiden kokeiden aikana opittiin, että näitä raaka-aineita tulee syöttää erittäin hitaasti, joka pidensi sekoitusaikaa huomattavasti.

Tuotteen 1 sekoitusaika kokonaisuudessaan oli noin 10 minuuttia kierrosnopeudella 4500 rpm. Raaka-aineiden syöttö oli erittäin nopeaa ja

helppoa. Liuos on sen verran paksua, että silmämääräisesti sekoituksen tasaisuuden arviointi oli haastavaa.

Tuotteen 2 sekoitusaika jauheiden lisäämisen jälkeen oli noin 10 minuuttia ja kokonaissekoitusaika oli noin 25 minuuttia. Kierrosnopeus sekoituskokeiden aikana oli noin 7000 rpm. Näiden sekoituskokeiden aikana sekoitin lämpeni jonkin verran pitkästä sekoitusajasta johtua ja tämä lämmitti myös liuosta hieman.

Tuotteen 3 toistokokeissa ongelmia tuotti ainoastaan veden lämmitys. Kokeiden ajaksi ei saatu lämmitettävää vaippa-astiaa, joten vesi lämmitettiin erillisessä astiassa. Vesi saatiin lämmitettyä noin 83 °C:een ja se viileni noin 10 minuutissa sekoituksen aikana noin 60 °C:een, jolloin sekoitus lopetettiin. Raaka-aineiden syöttö sujui ongelmitta ja nopeasti. Kierrosnopeus oli sekoituksen aikana noin 4500 rpm.

Tuotteen 4 ensimmäinen erä ei sekoittunut niin hyvin ja sekoitusaika oli noin 20 minuuttia. Tässä kokeessa kierrosnopeus oli noin 6000 rpm ja liuoksen lämpötila 45 °C. Toisessa toistokokeessa nostettiin kierrosnopeutta 7000 rpm asti ja sekoitusaika lyheni noin 10 minuuttiin. Kummassakin kokeessa liuos muuttui jauheen lisäämisen jälkeen paksuksi ja astiassa oli vaikea havaita liikettä. Näytteen ottamisen jälkeen reilun puolen tunnin päästä näytepurkissa oleva neste muuttui kirkkaaksi kiinteiden aineiden liuetessa nesteeseen.

Tuotteen 5 toistokokeissa kiinteä aine liukeni nesteeseen hitaasti, mutta dispergoitui tasaisesti noin 5 minuutin sekoituksen jälkeen. 15 minuutin sekoituksen jälkeen kiinteä aine oli lähes liuennut, jolloin sekoitus lopetettiin. Kierrosnopeus oli sekoituskokeiden aikana noin 6000 rpm.

Tuotteen 6 sekoituskokeiden aikana sekoittimen kierrosnopeus oli noin 7100 rpm ja sekoitusaika noin 20 minuuttia, joista noin 10 minuuttia meni raaka-aineiden lisäykseen.

Sekoitus kesti noin 10 minuuttia jauheen lisäyksen jälkeen ja kokonaisuudessaan noin 20 minuuttia. Kierrosnopeus ensimmäisessä kokeessa oli noin 7600 rpm ja toisessa noin 6000 rpm, koska toisen kokeen eräkokko oli hieman pienempi.

Tuotteen 8 sekoituskokeiden aikana kiinteä aine dispergoitui tasaisesti ja alkoi liueta noin 5 minuutin jälkeen. Sekoitusta jatkettiin noin 10 minuuttia ennen toisen nesteen lisäämistä. Toisen nesteen lisäämisen jälkeen sekoitettiin vielä 5 minuuttia. Kokonaisuudessaan sekoitus kesti siis noin 20 minuuttia. Kierrosnopeus pidettiin alhaisena, noin 3200 rpm, koska liuos on erittäin juoksevaa ja haluttiin välttyä siltä, että sekoitin imisi ilmaa syöttöputken kautta.

Tuotteen 9 sekoituskokeissa kierrosnopeus pidettiin alhaisena, noin 4300 rpm, koska liuos oli erittäin juoksevaa. Kierrosnopeuden ollessa alhainen jauheen lisäys oli hidasta imun ollessa heikohko. Kiintoaineiden lisäys kesti noin 12 minuuttia, jonka jälkeen liuosta sekoitettiin vielä hetken niin, että kokonaissekoitus aika oli noin 20 minuuttia. Tuotannon ohjeesta poiketen liuosta ei lämmitetty sekoituksen aikana, josta johtuen kiinteä aine ei liuennut nesteeseen.

Vaahtoutuminen oli ongelmana monessa tuotteessa. Vaahtoutumista aiheutti se, ettei ulostuloputki pysynyt koko kokeen aikana nestepinnan alapuolella sekä se, että sekoitin imee suppilon kautta ilmaa venttiilin ollessa auki. Myös monet raaka-aineet ovat helposti vaahtoavia nesteen sekoitettuna. Tuotteiden 1, 4 ja 8 vain ensimmäisissä toistokokeissa liuos vaahtoutui erittäin runsaasti. Toisten kokeiden aikana ulostuloputki saatiin pidettyä paremmin nestepinnan alapuolella, joten runsaalta vaahtoutumiselta välttyttiin. Tuotteet 3 ja 6 kummankin erän aikana muodostui runsaasti vaahtoa, vaikka ulostuloputki pidettiin astiassa nestepinnan alapuolella koko ajan. Tuotteiden 7 ja 8 pinnalle muodostui vain hieman vaahtoa kokeiden aikana.

9.3 Muut havainnot kokeiden aikana

Koska erien ja eri tuotteiden välillä laite piti puhdistaa, tästä saatiin kerättyä paljon hyödyllisiä havaintoja. Erien välillä sekoitinta ei purettu vaan kierrätettiin huuhteluvedet sekä emäksistä pesuliuosta kootussa laitteessa. Tuotteiden vaihdon välillä huuhteluiden ja emäspesun jälkeen purettiin koko laite ja sekoittimen osat pestiin käsin. Sekoittimen tuotekontaktiosat puhdistuivat varsin hyvin emäspesun aikana, mutta syöttösuppilo ja palloventtiili piti pestä huolellisesti käsin.

Havaittiin, että alkoholipohjaiset tuotteet 5 ja 9 muodostavat erittäin helposti muovimaisen kalvon, jonka puhdistaminen on erittäin hankalaa. Astiaa ei kannata huuhdella vedellä ensin vaan suoraan emäsluoksella. Vesi aiheuttaa kalvon muodostumisen ja sen kiinnittymisen erityisesti astian pohjaan ja seinämiin. Tämä muodostunut kalvo lähtee kuitenkin liuottamalla emäkseen tai etanoliin ja rapsuttamalla.

Muut päällystysliuokset sekä rakeistusliuokset lähtevät vedellä runsaasti huuhtelemalla. Kuitenkin nämäkin kannattaa pestä emäksisellä pesuaineella, jotta saadaan kaikki jäämät irti. Kuivuessaan nämäkin muodostavat kalvon, joka on hankala puhdistaa. Myös havaittiin, että värjääviä metallioksideja sisältävät tuotteet ovat erittäin hankalia puhdistaa.

9.4 Tuotantomittakaavan kokeet

Varsinaisten kokeiden jälkeen kokeiltiin valmistaa hieman isompia eräkokoja tuotteista 7 ja 3. Tuotteesta 7 valmistettiin 70 kg erä eli noin kolmasosa tuotantomittakaavan eräkoosta. Tuotteesta 3 valmistettiin varsinainen tuotannon 40 kg erä koko. Tuote 7 valmistettiin samalla tavalla kuin varsinaisissa sekoituskokeissa. Tuotteeseen 3 saatiin tällä kertaa lämmitettävä vaippa-astia pitämään liuos lämpimänä koko kokeen ajan. Tulokset ja havainnot löytyvät kappaleesta 8.4.

10 Tulokset

Laboratoriossa valmistetuista liuoksista tehtiin samat analyysit kuin tuotannosta saaduista näytteistä. Viskositeetti mitattiin rotaatioviskosimetrillä, partikkelikokojakumaa tutkittiin laserdiffraktiolla ja partikkelikokoa valomikroskoopilla. Laitteet ja menetelmät on esitelty kappaleessa 7.

10.1 Viskositeetin mitta

Viskositeetti mitattiin Brookfieldin LVDV-II+Pro viskosimetrillä, jossa oli UL-adapteri ja sylinterimäinen spindeli menetelmällä, joka on esitetty kappaleessa 7.1. Tuotannon näytteiden mittaustulokset on koottu alla olevaan taulukoon 2 ja sekoituskokeiden kummankin erän näytteiden mittaustulokset taulukoon 3. Taulukoista näkyvät näytteiden viskositeetit, spindelin kierrosnopeudet ja mittaustilat.

Taulukko 2. Tuotannon näytteiden viskositeetit.

| Tuote | Viskositeetti (cP) | Kierrosnopeus (rpm) | Lämpötila (°C) |
|-------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| 1 | 96,0 | 3,0 | 20 |
| 2 | 471,9 | 0,6 | 20 |
| 3 | 47,1 | 6,0 | 60 |
| 4 | 129,2 | 3,0 | 20 |
| 5 | 86,4 | 3,0 | 20 |
| 6 | 301,9 | 0,6 | 20 |
| 7 | 447,9 | 0,6 | 20 |
| 9 | 19,0 | 6 | 20 |

Taulukko 3. Sekoituskokeiden viskositeetit.

| Tuote | Viskositeetti (cP) | Kierrosnopeus (rpm) | Lämpötila (°C) |
|-------|-----------------------|------------------------|-------------------|
| 1 | 78,6 | 3 | 20 |
| | 91,0 | 3 | 20 |
| 2 | 516,9 | 0,6 | 20 |
| | 435,9 | 0,6 | 20 |
| 3 | 21,2 | 6 | 60 |
| | 15,6 | 6 | 60 |
| 4 | 149,4 | 3 | 20 |
| | 156,0 | 3 | 20 |
| 5 | 80,2 | 3 | 20 |
| | 74,2 | 3 | 20 |
| 6 | 496,9 | 0,6 | 20 |
| | 521,9 | 0,6 | 20 |
| 7 | 415,9 | 0,6 | 20 |
| | 303,9 | 0,6 | 20 |
| 8 | 5,99 | 60 | 20 |
| | 5,84 | 60 | 20 |
| 9 | 40,7 | 6 | 20 |
| | 45,0 | 6 | 20 |

10.2 Partikkelikoon mittaus

Partikkelikokoa mitattiin valomikroskoopilla menetelmällä, joka on esitetty kappaseella 7.2. Tuotannon näytteiden havainnot on koottu taulukkoon 4 ja sekoituskokeiden näytteiden havainnot taulukkoon 5. Tuote 3 on kiinteä huoneenlämmössä, joten sitä ei tarkasteltu mikroskoopilla.

Taulukko 4. Tuotannon näytteiden partikkelikoot.

| Tuote | Havainnot |
|-------|---|
| 1 | Paljon pieniä 1-5 µm, paljon agglomeraatteja 10-30 µm, muutamia keskikokoisia 50-100 µm, muutamia isoja >350 µm |
| 2 | Paljon todella pieniä 2-5 µm partikkeleita, ei juurikaan agglomeraatteja tai isoja partikkeleita |
| 3 | - |
| 4 | Ei partikkeleita -> liuos |
| 5 | Ei partikkeleita -> liuos |
| 6 | Todella paljon pieniä noin 1 µm, muutamia noin 10 µm agglomeraatteja |
| 7 | Todella paljon pieniä noin 1 µm, muutamia noin 10 µm agglomeraatteja |
| 9 | Ei partikkeleita -> liuos |

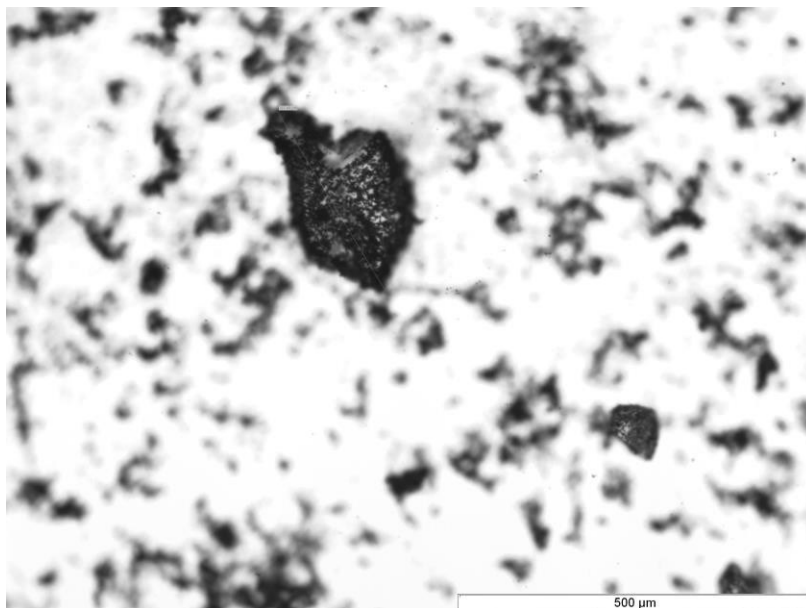
Taulukko 5. Sekoituskokeiden partikkelikoot.

| Tuote | Havainnot |
|-------|--|
| 1 | Paljon primääripartikkeleita noin 1 µm sekä paljon agglomeraatteja 16-17 µm |
| | Paljon primääripartikkeleita noin 1 µm sekä paljon agglomeraatteja 16-17 µm ja muutamia 300 µm |
| 2 | Todella paljon primääripartikkeleita 1 µm sekä muutamia agglomeraatteja 10 µm |
| | Todella paljon primääripartikkeleita 1 µm sekä muutamia agglomeraatteja 10 µm |
| 3 | - |
| | - |
| 4 | Ei partikkeleita -> liuos |
| | Ei partikkeleita -> liuos |

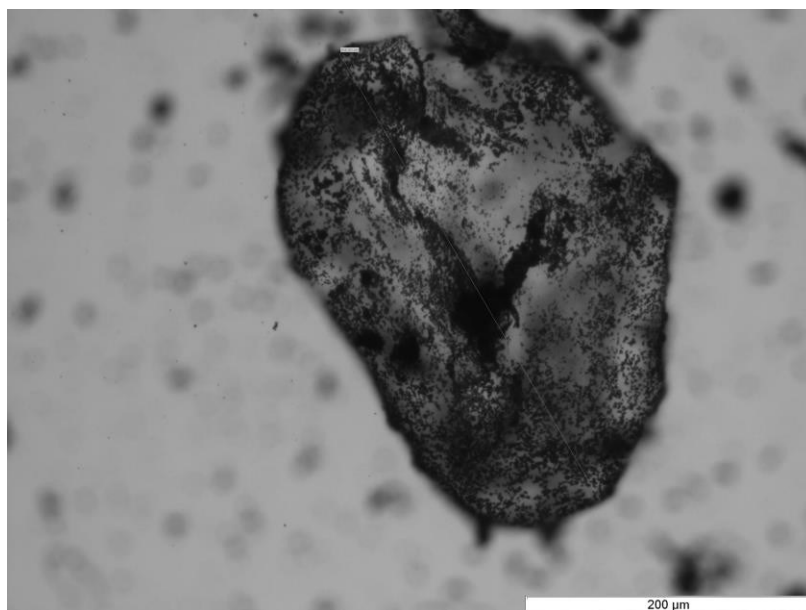
| Tuote | Havainnot |
|-------|---|
| 5 | Ei partikkeleita -> liuos |
| | Ei partikkeleita -> liuos |
| 6 | Todella paljon primääripartikkeleita 1 µm sekä muutamia agglomeraatteja 10 µm |
| | Todella paljon primääripartikkeleita 1 µm sekä muutamia agglomeraatteja 10 µm sekä muutamia 50 µm |
| 7 | Todella paljon primääripartikkeleita 1 µm sekä muutamia agglomeraatteja 10 µm |
| | Todella paljon primääripartikkeleita 1 µm sekä muutamia agglomeraatteja 10 µm |
| 8 | Ei partikkeleita -> liuos |
| | Ei partikkeleita -> liuos |
| 9 | Paljon kiteisiä 100 µm sekä amorfisia 1-5 µm |
| | Paljon kiteisiä 50-100 µm, ei juurikaan pieniä 1-5 µm, vähän suuria kiteisiä agglomeraatteja |

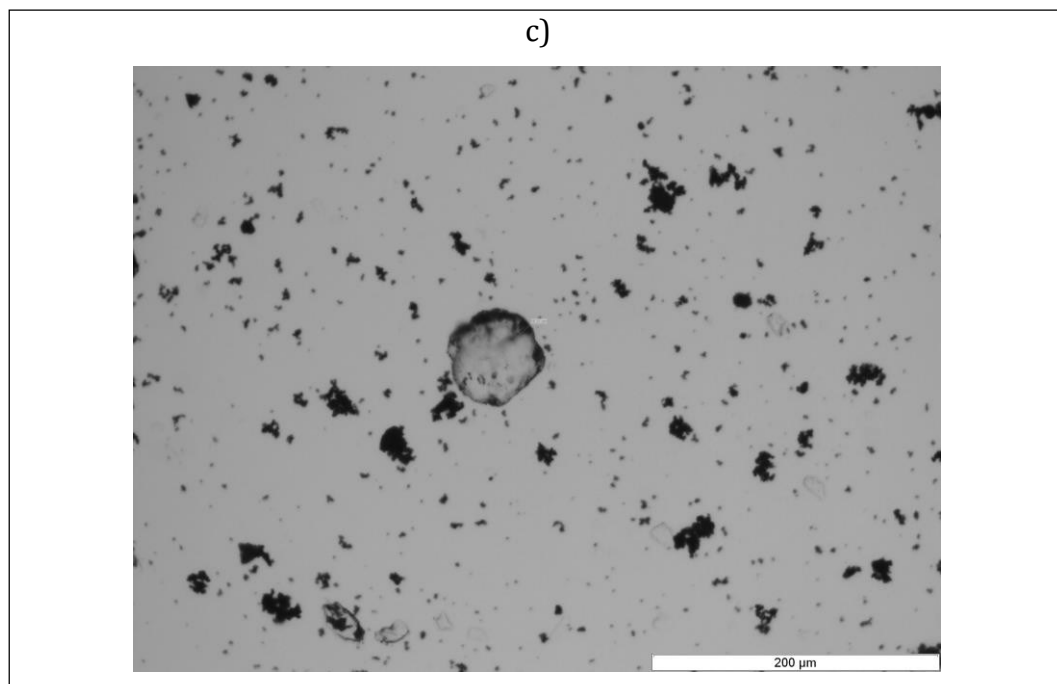
Alla olevassa kuvassa 21 a), b) ja c) näkyy tuotannosta tuodun tuotteen 1 näytteen partikkeleita eri kokoisina suurennoksina. Kuvissa näkyy keskikokoisia ja isoja partikkeleita sekä taustalla paljon pieniä partikkeleita sekä niiden muodostamia agglomeraatteja.

a)



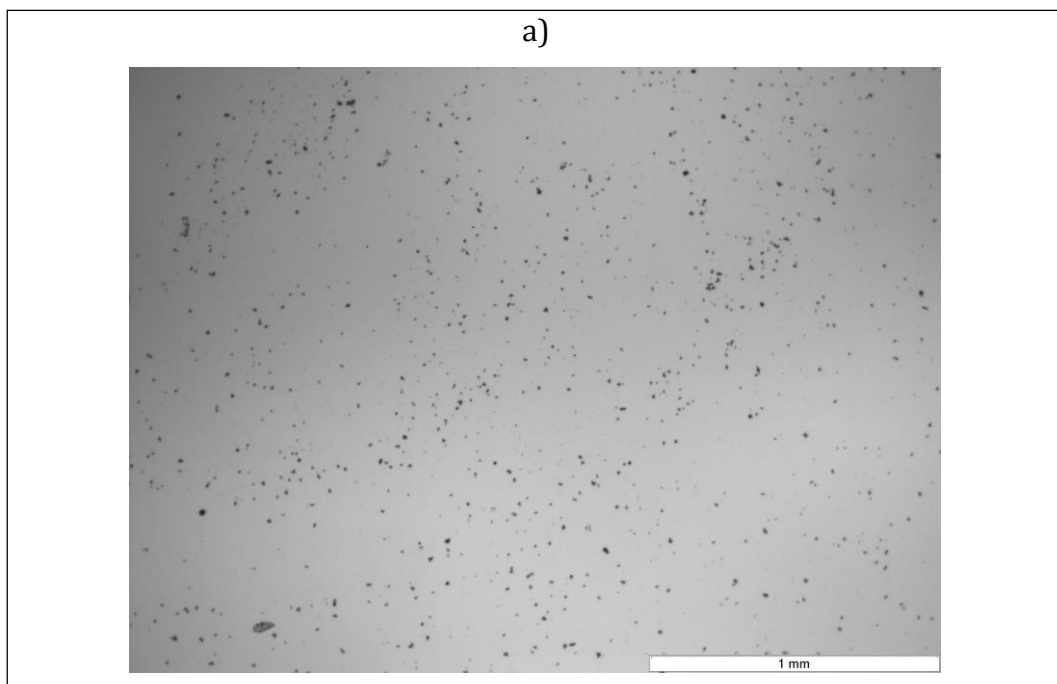
b)

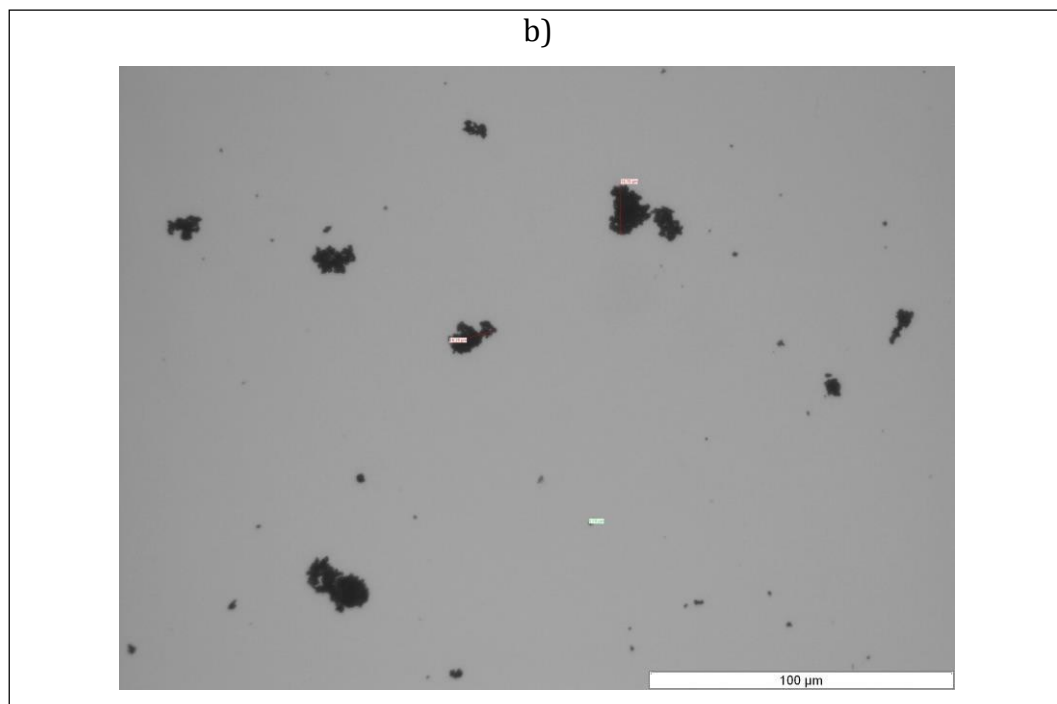




Kuva 21. Tuotannosta tuodun tuotteen 1 partikkeleita.

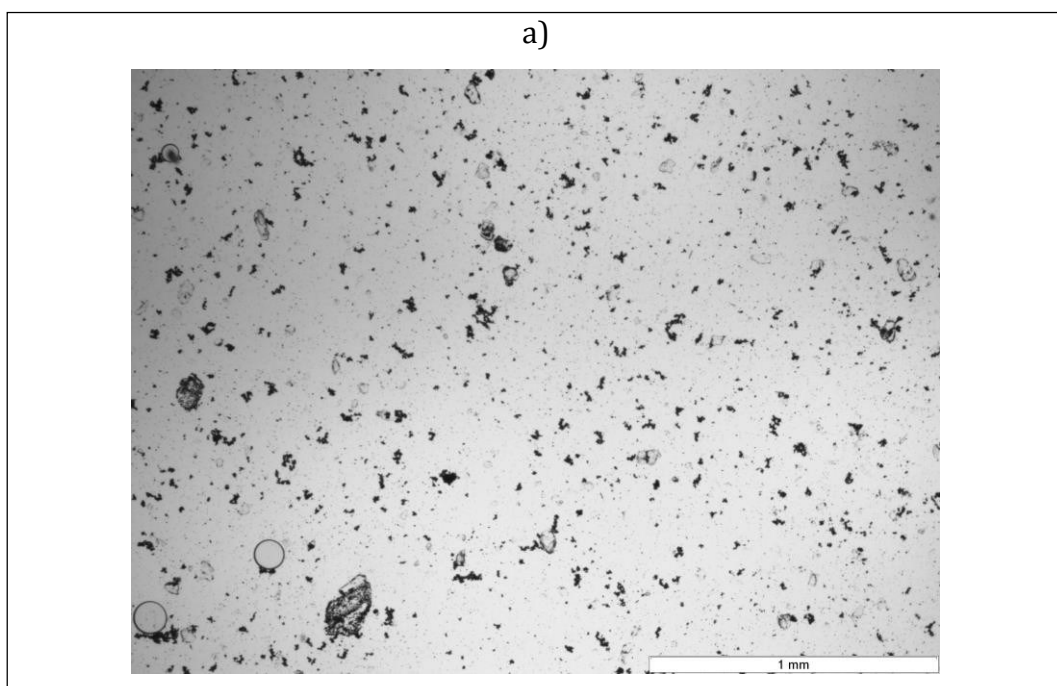
Alla olevassa kuvassa 22 a) ja b) näkyy tuotteen 1 sekoituskokeen ensimmäisen erän näytteen partikkelit eri kokoisina suurennoksina. Kuvasta näkyy hyvin pienet partikkelit sekä agglomeraatit.

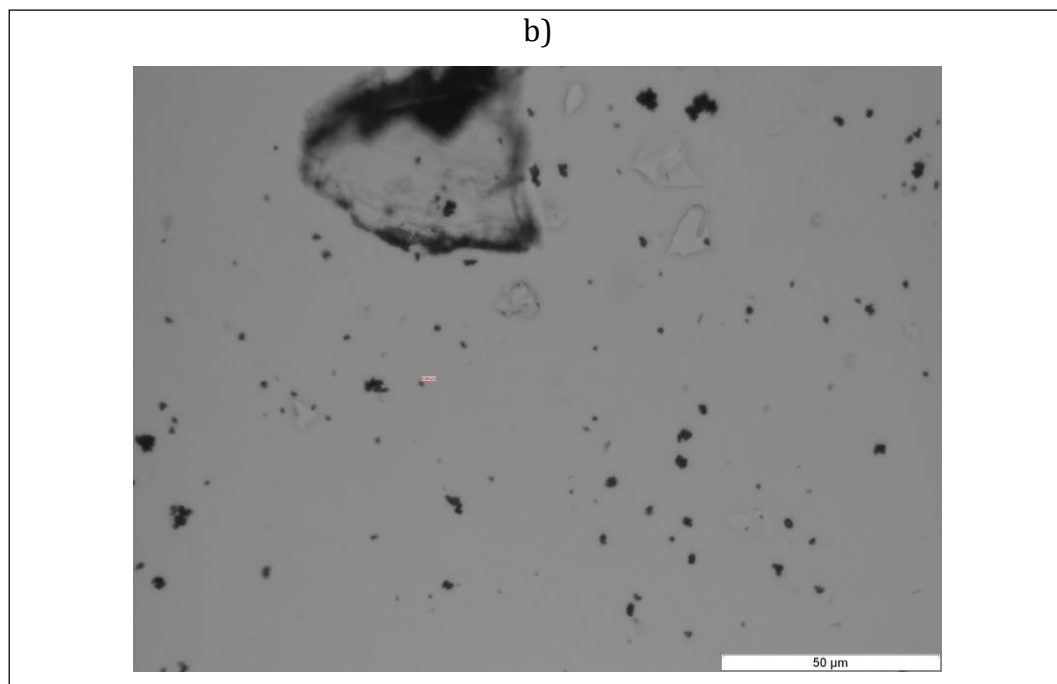




Kuva 22. Sekoituskokeiden tuotteen 1 ensimmäisen erän partikkelit.

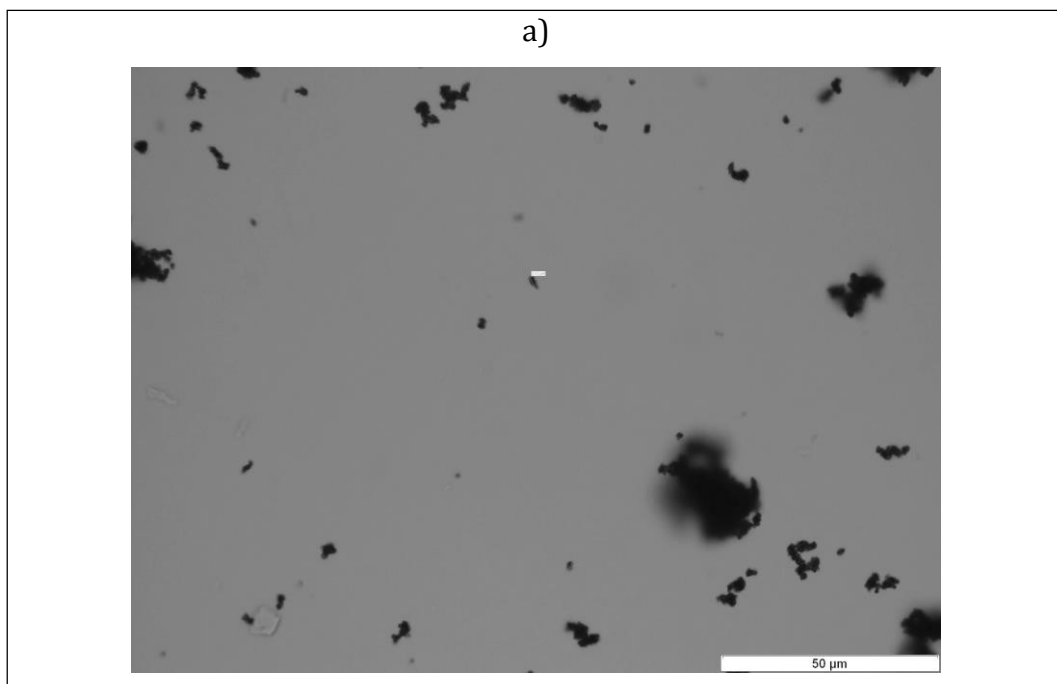
Alla olevassa kuvassa 23 a) ja b) näkyy tuotteen 1 sekoituskokeen toisen erän näytteen partikkelit eri kokoisina suurennoksina. Kuvasta näkyy hyvin pienet partikkelit, agglomeraatit sekä muutamat isot partikkelit. Täydellisen pyöreät partikkelit kuvassa 26 a) ovat ilmakuplia.

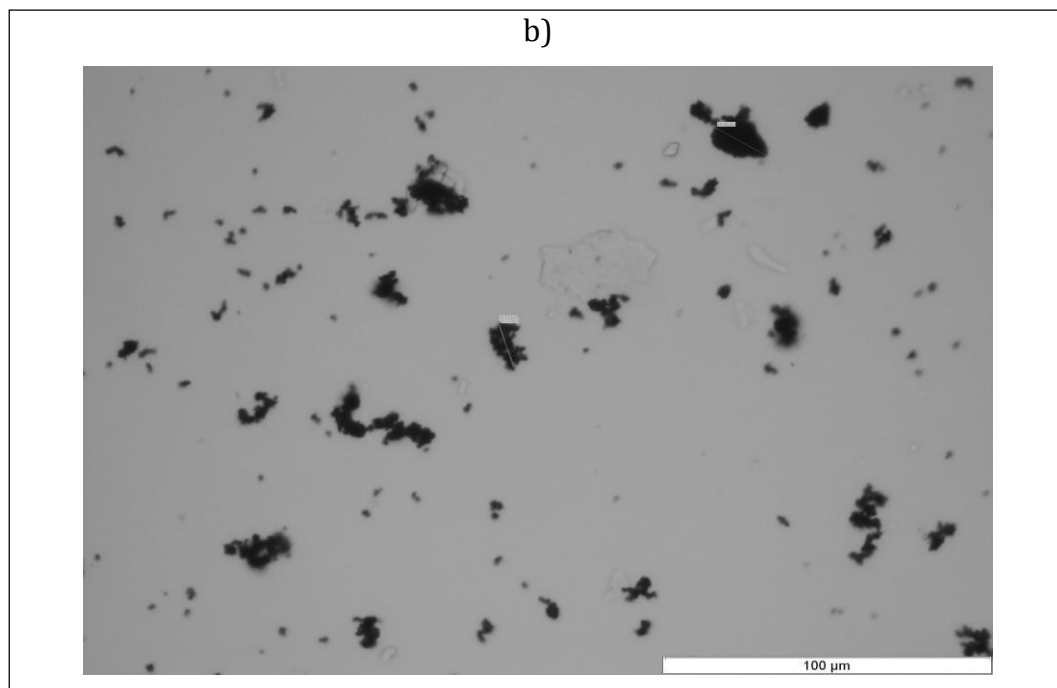




Kuva 23. Sekoituskokeiden tuotteen 1 toisen erän partikkelit.

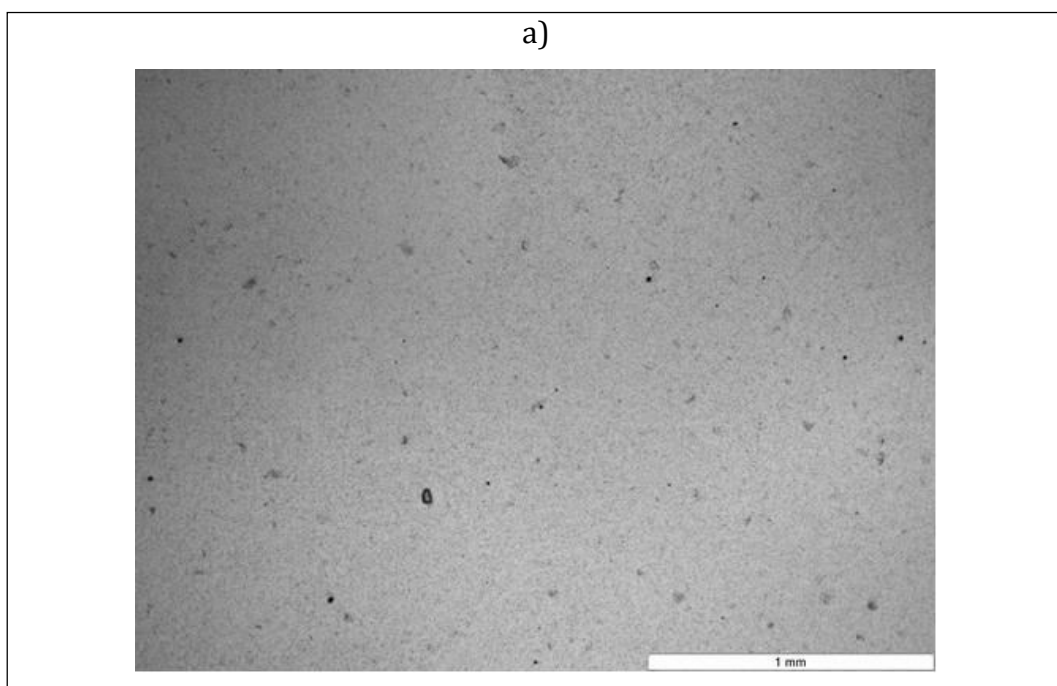
Alla olevassa kuvassa 24 a) ja b) näkyy tuotannosta tuodun tuotteen 2 näytteen partikkeleita eri kokoisina suurennoksina. Kuvissa näkyy paljon pieniä partikkeleita sekä muutamia isoja partikkeleita.

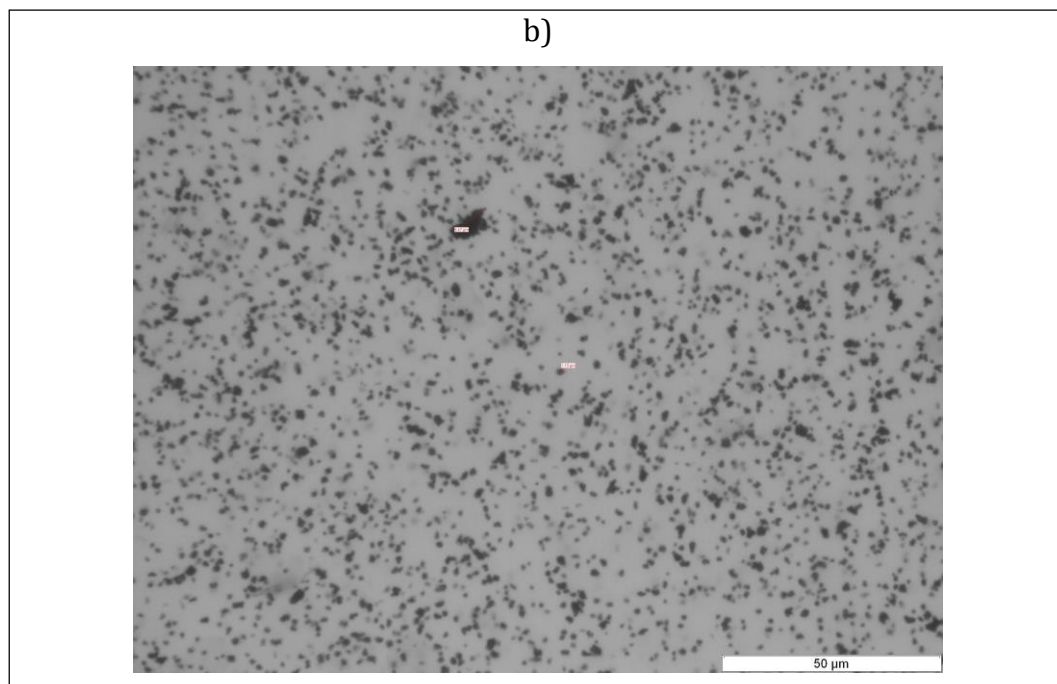




Kuva 24. Tuotannosta tuodun tuotteen 2 partikkelit.

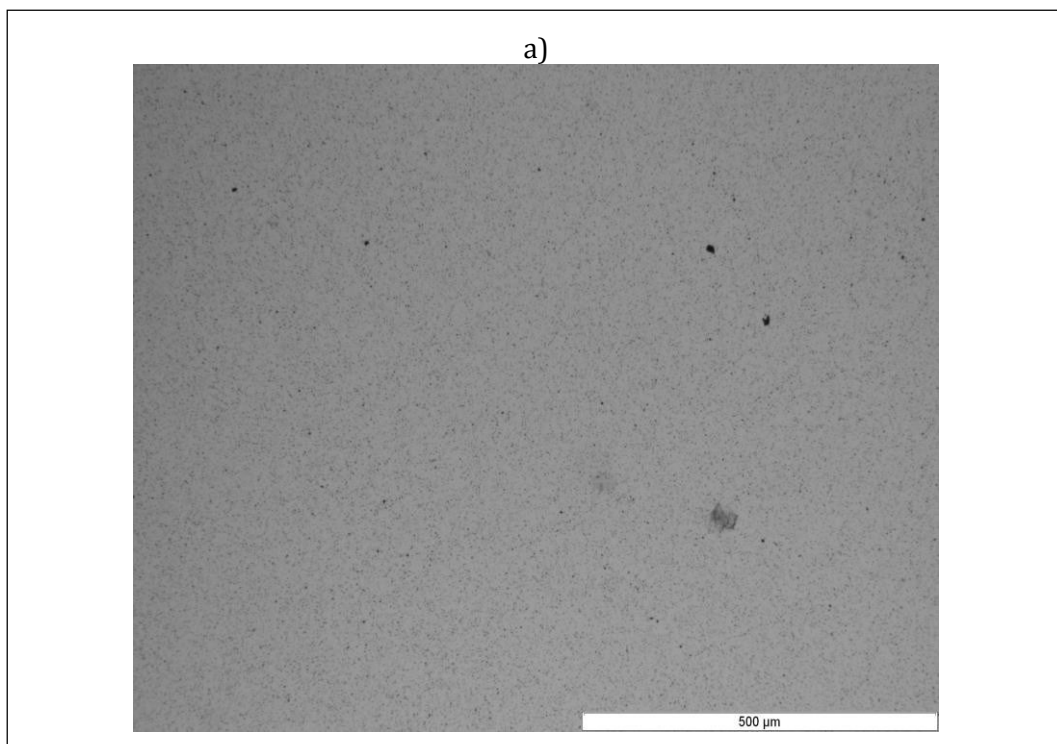
Koska sekoituskokeissa valmistetun tuotteen 2 partikkelit näyttivät tismalleen samalta alla oleva kuva 25 a) ja b) edustaa kummankin näytteen partikkeleita eri kokoisina suurennoksina. Kuvasta näkyy selvästi pienet partikkelit sekä muutamat agglomeraatit.

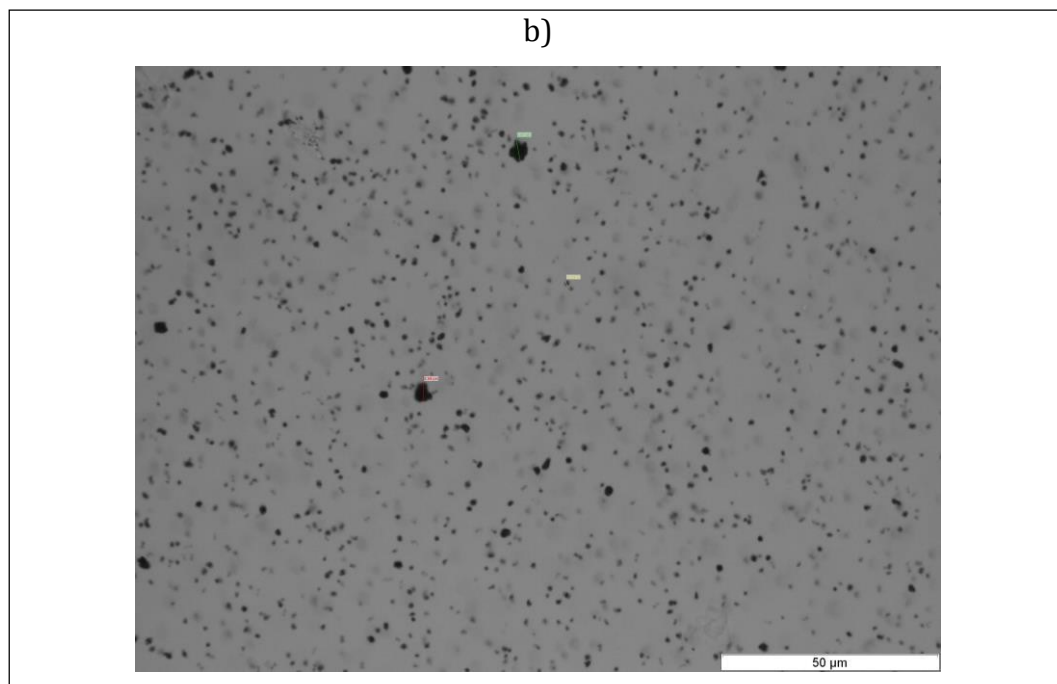




Kuva 25. Sekoituskokeiden tuotteen 2 kummankin erän partikkeleita.

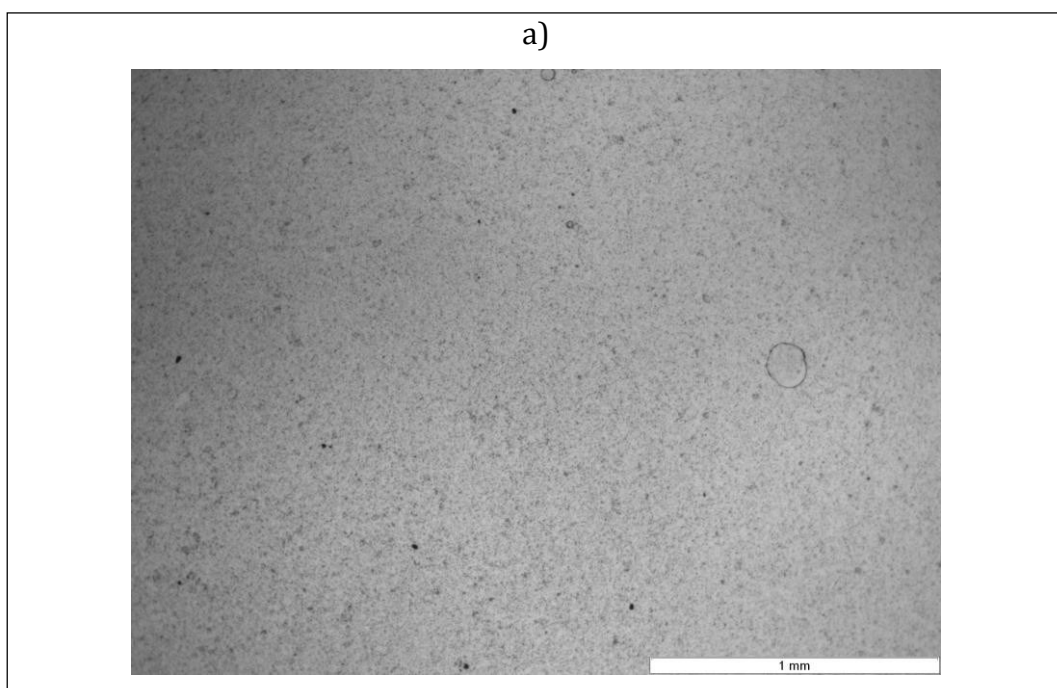
Kuvassa 26 a) ja b) näkyy tuotannosta tuodun tuotteen 6 näytteen partikkeleita eri kokoisina suurennoksina. Kuvasta voidaan huomata, että näyte on täynnä erittäin pieniä partikkeleita sekä muutamia agglomeraatteja.

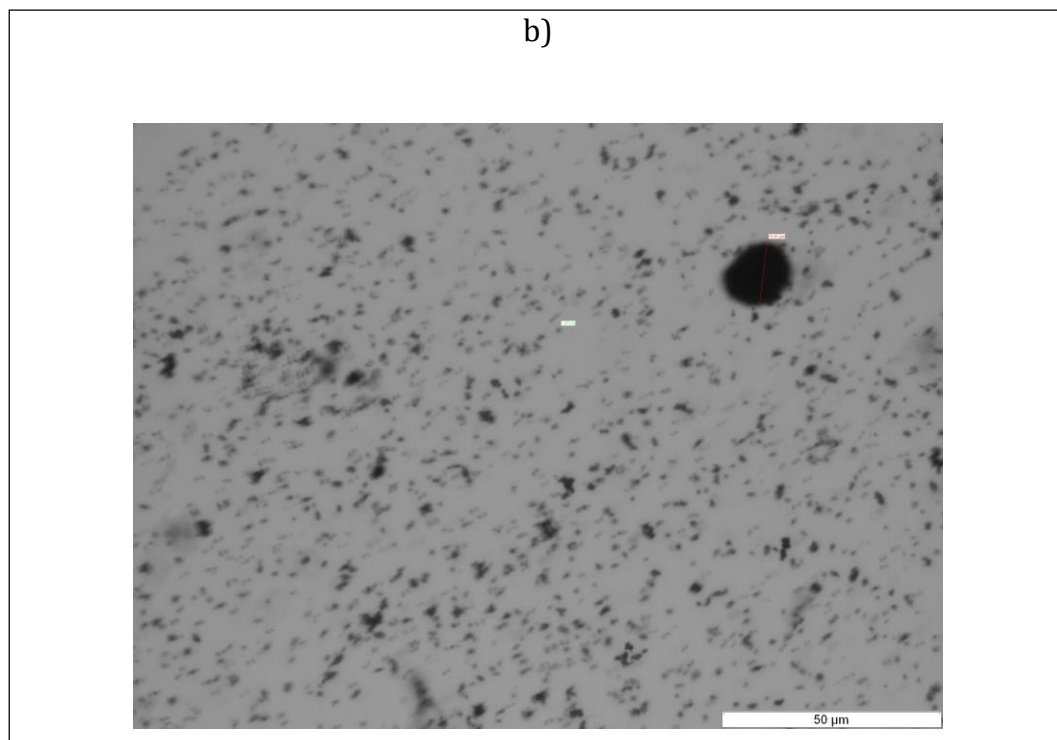




Kuva 26. Tuotannosta tuodun tuotteen 6 partikkelit.

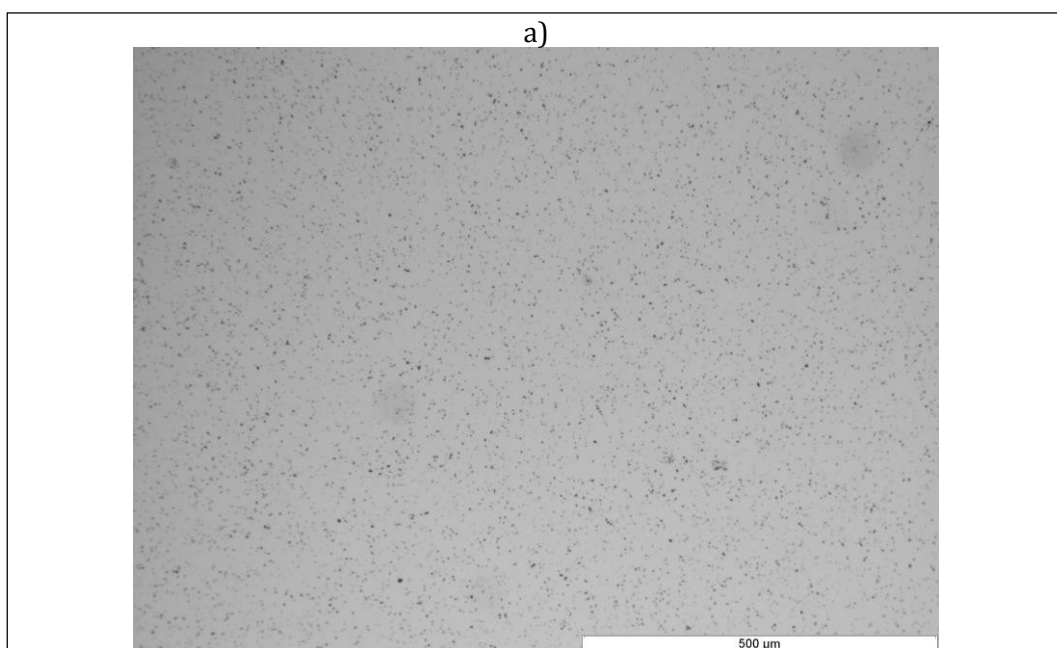
Koska sekoituskokeissa valmistetun tuotteen 6 kummankin erän partikkelit näyttivät tismalleen samalta, alla oleva kuva 27 a) ja b) edustaa kummankin näytteen partikkeleita eri kokoisina suurennoksina. Kuvasta näkyy selvästi pienet partikkelit sekä muutamat agglomeraatit.

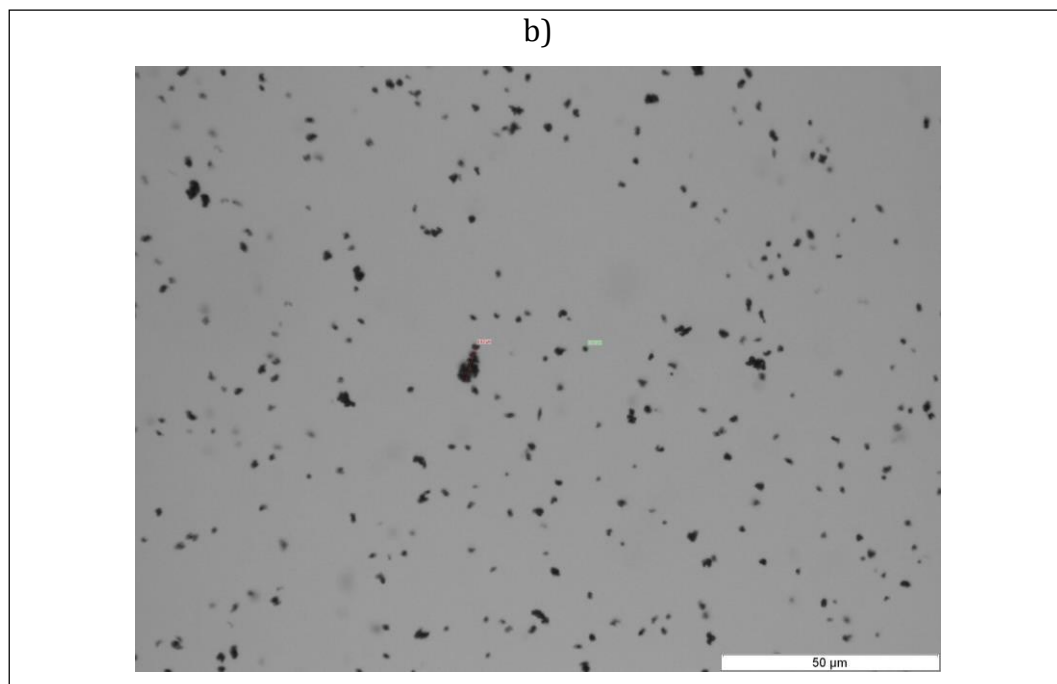




Kuva 27. Tuotteen 6 kummankin erän partikkeleita.

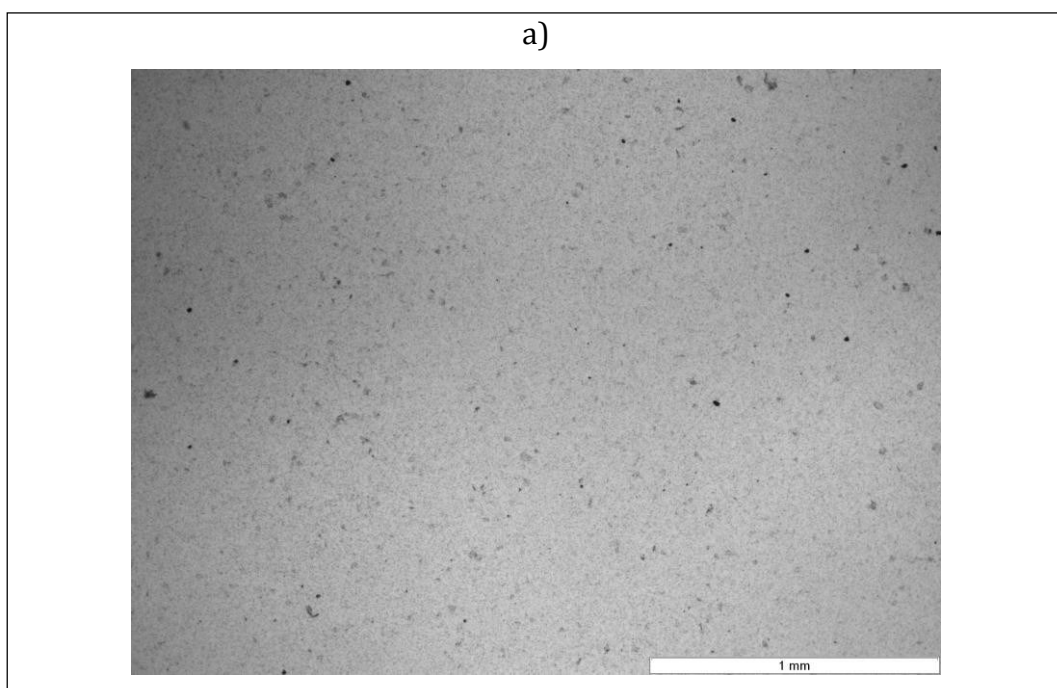
Kuvasta 28 a) ja b) näkyy tuotannosta tuodun tuotteen 7 näytteen partikkeleita eri kokoisina suurennoksina. Kuvista voidaan huomata, että näytteessä on paljon erittäin pieniä partikkeleita sekä muutamia agglomeraatteja.

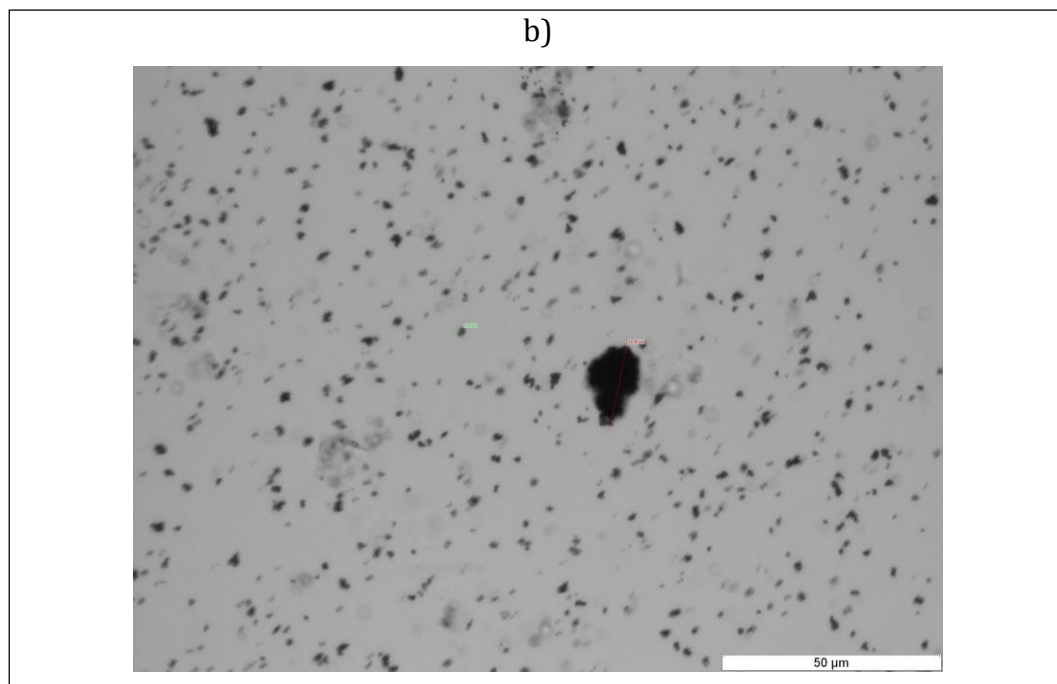




Kuva 28. Tuotteen 7 partikkelit.

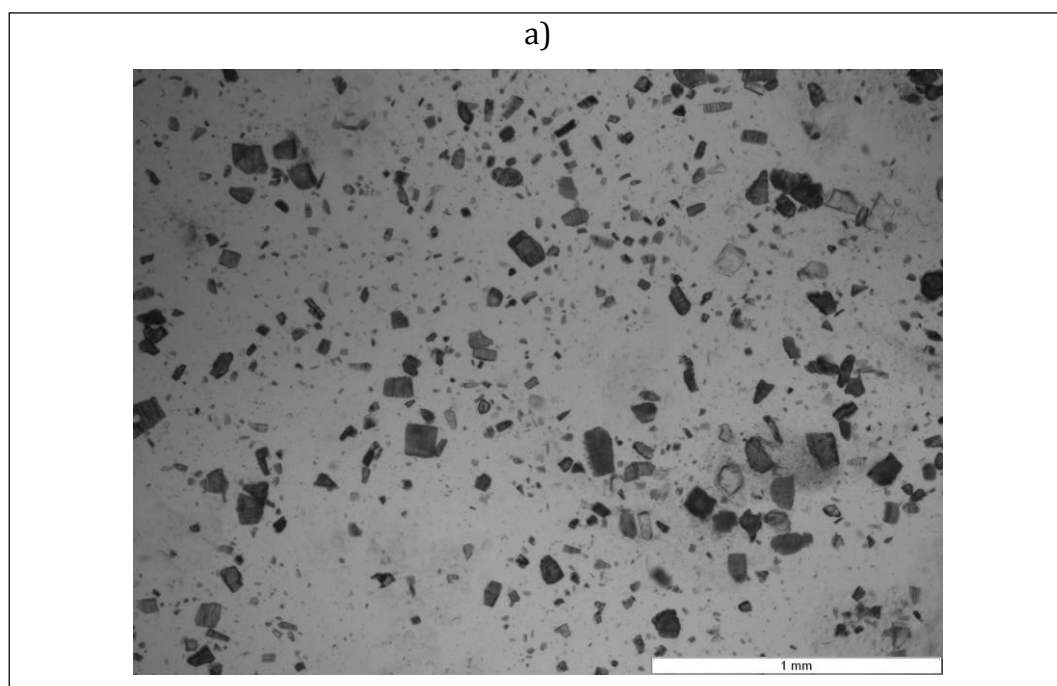
Koska myös sekoituskokeissa valmistetun tuotteen 7 kummankin erännäytteiden partikkelit näyttivät tismalleen samalta, alla oleva kuva 29 a) ja b) edustaa kummankin näytteen partikkeleita eri kokoisina suurennoksina. Kuvasta näkyy selvästi pienet partikkelit sekä muutamat agglomeraatit.

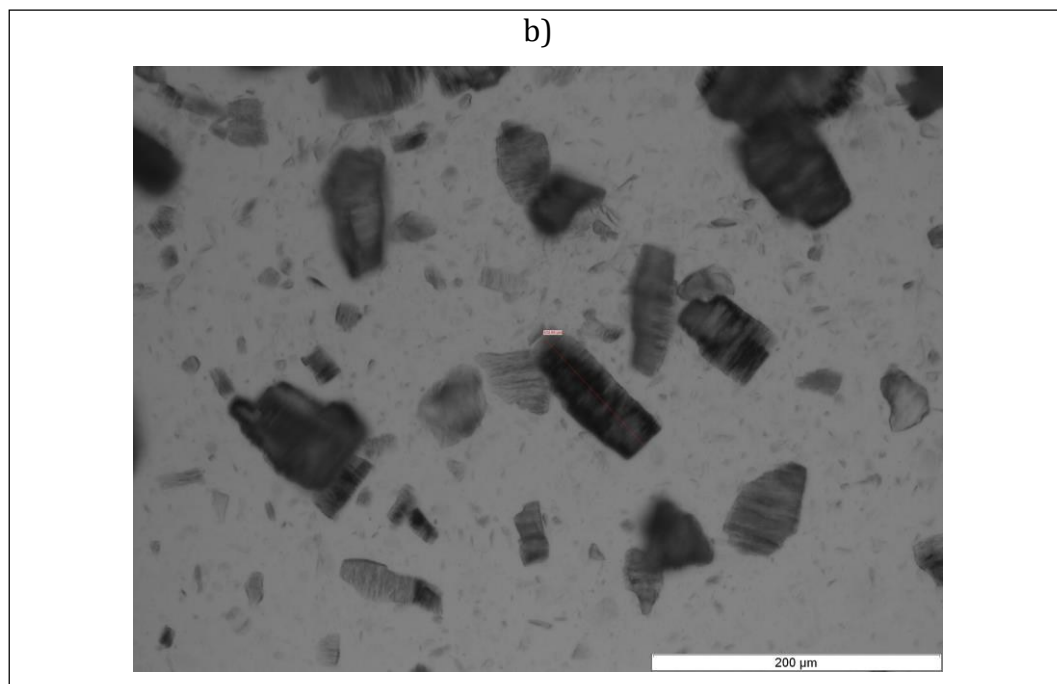




Kuva 29. Tuotteen 7 kummankin erän partikkeleita.

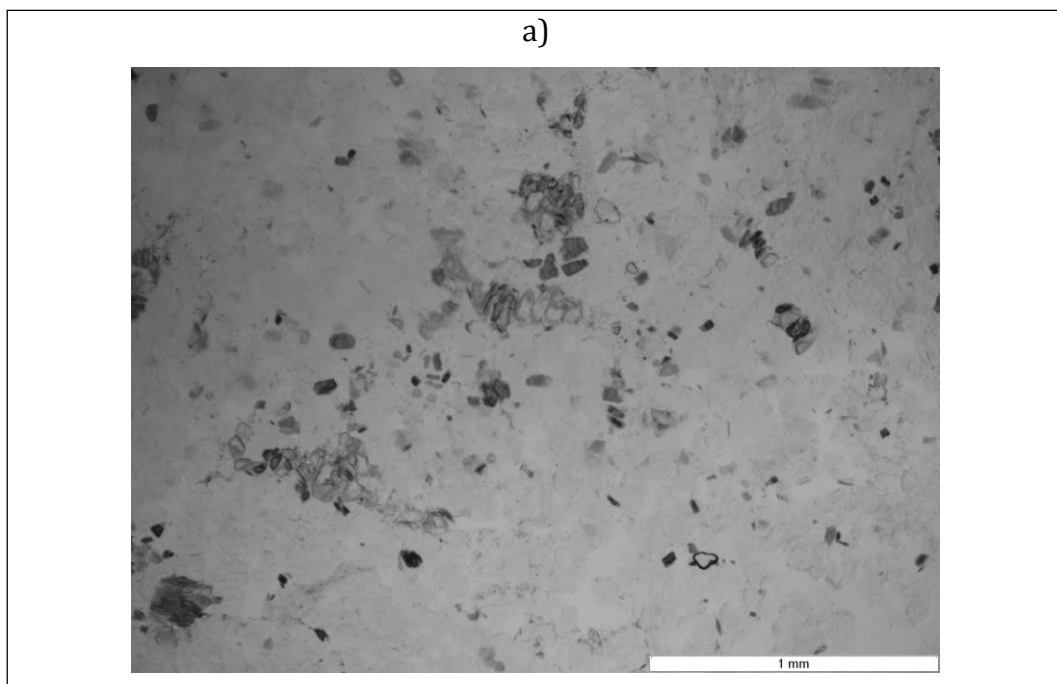
Alla olevassa kuvassa 30 a) ja b) näkyy sekoituskokeissa valmistetun tuotteen 9 näytteen ensimmäisen erän partikkelit eri kokoisina suurennoksina. Kuvassa näkyy paljon isoja kiteisiä partikkeleita sekä jonkin verran pieniä amorfisia partikkeleita. Tämä tuote oli tuotannosta tuodun näytteen mukaan liuos, joten siitä ei ole kuvia.

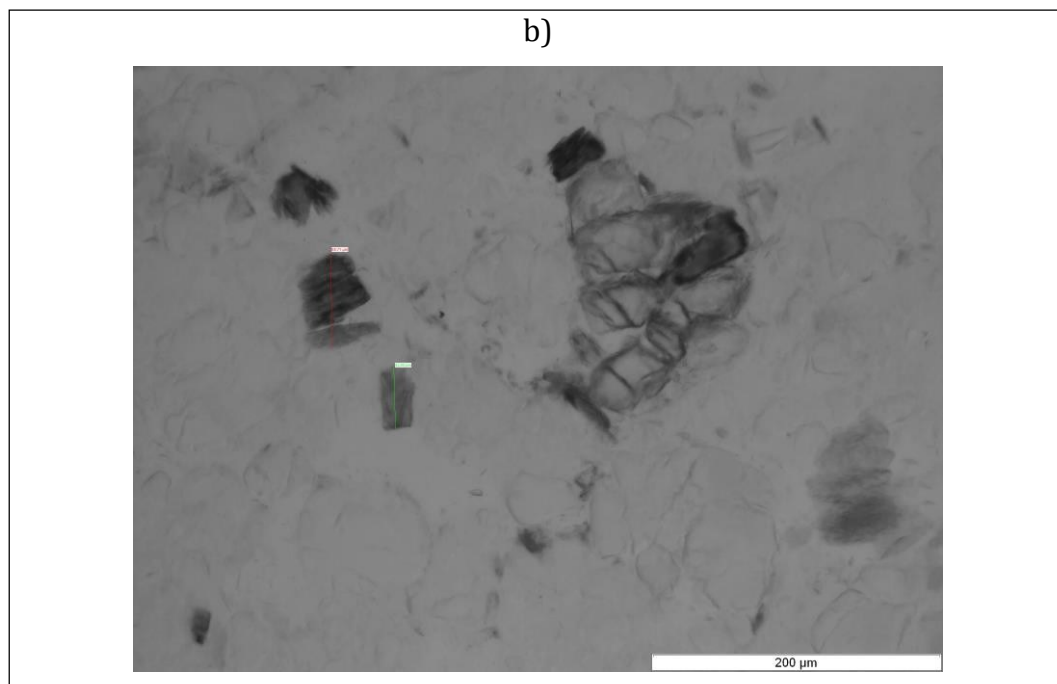




Kuva 30. Tuotteen 9 ensimmäisen erän partikkeleita.

Alla olevassa kuvassa 31 a) ja b) näkyy sekoituskokeissa valmistetun tuotteen 9 toisen erän näytteen partikkelit eri kokoisina suurennoksina. Kuvassa näkyy paljon isoja kiteisiä partikkeleita sekä näiden muodostamia agglomeraatteja.





Kuva 31. Tuotteen toisen erän partikkeleita.

10.3 Partikkelikokojakauman mittaus

Partikkelikokoa mitattiin Beckman Coulter LS 13 320 laserdiffraktiolaitteella. Mittauksista suoritettiin kolme toistoa kappaleessa 7.3 esitetyn menetelmän mukaan. Taulukossa 6 on tuotannon näytteiden partikkelikokojakaumat. Sekoituskokeiden näytteille laitteen mittaamien tilavauusperusteisesti laskettujen tulosten keskiarvot näkyvät liitteessä 3 olevassa taulukossa. Taulukkoon 7 on laskettu sekoituskokeiden näytteiden halkaisijaperusteiset jakaumat kaavalla 1. Koska tuote 3 oli kiinteä huoneenlämmössä eikä tuotteista 4, 5 ja 8 löytynyt partikkeleita, niille ei mitattu partikkelikokojakaumaa.

Taulukko 6. Tuotannon näytteiden partikkelikokojakaumat.

| Tuote | Partikkelikokojakauma | | | | Moodi (µm) |
|-------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------|------------|
| | d ₁₀ (µm) | d ₅₀ (µm) | d ₉₀ (µm) | <100% (µm) | |
| 1 | 1,699 | 2,950 | 6,632 | 8,393 | 2,275 |
| 2 | 1,369 | 2,534 | 3,972 | 5,979 | 3,287 |
| 3 | - | - | - | - | - |
| 4 | - | - | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - |
| 6 | 1,052 | 2,675 | 3,546 | 5,786 | 3,121 |
| 7 | 1,151 | 1,794 | 3,638 | 5,272 | 2,308 |
| 9 | - | - | - | - | - |

Taulukko 7. Sekoituskokeiden partikkelikokojakaumat.

| Tuote | Partikkelikokojakauma | | | | Moodi (µm) |
|-------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------|------------|
| | d ₁₀ (µm) | d ₅₀ (µm) | d ₉₀ (µm) | <100% (µm) | |
| 1 | 1,331 | 2,313 | 4,349 | 7,687 | 2,196 |
| | 1,273 | 2,276 | 5,089 | 8,266 | 2,171 |
| 2 | 1,089 | 2,676 | 3,971 | 6,351 | 3,152 |
| | 1,188 | 2,679 | 3,971 | 6,216 | 3,219 |
| 3 | - | - | - | - | - |
| | - | - | - | - | - |
| 4 | - | - | - | - | - |
| | - | - | - | - | - |

| Tuote | Partikkelikokojakauma | | | | Moodi (µm) |
|-------|-----------------------|----------------------|----------------------|------------|------------|
| | d ₁₀ (µm) | d ₅₀ (µm) | d ₉₀ (µm) | <100% (µm) | |
| 5 | - | - | - | - | - |
| | - | - | - | - | - |
| 6 | 1,010 | 1,878 | 3,509 | 5,438 | 3,089 |
| | 0,983 | 2,054 | 3,648 | 5,963 | 3,152 |
| 7 | 1,051 | 2,657 | 3,943 | 6,089 | 3,152 |
| | 1,124 | 2,610 | 3,986 | 6,027 | 3,152 |
| 8 | - | - | - | - | - |
| | - | - | - | - | - |
| 9 | 5,074 | 7,500 | 9,441 | 12,663 | 7,773 |
| | 5,193 | 7,479 | 9,255 | 12,226 | 7,688 |

10.4 Tuotantomittakaavan kokeiden tulokset

Tuotteen 7 suuremman eräkoon sekoitus ei onnistunut. Kiintoaineiden lisäys onnistui viimeisen kiintoaineen lisäykseen asti varsin hyvin, mutta viimeisen lisäyksen aikana sekoitin leikkasi kiinni. Kiintoaine oli paakkuuntunut ja tukkinut sekoittimen, joten sekoitinpää ei saanut nestettä ja pyöri kuivana. Mahdollinen syy tähän oli se, että liuoksessa oleva etanoli oli haihtunut sekoitinpäässä sen lämmitessä. Astiassa olevaa suspensiosta tutkiessa siitä oli selkeästi nähtävissä paakkuja, jotka viittaavat siihen, että titaanidioksidi ei ole dispergoitunut, joten toinen mahdollinen syy on, että titaanidioksidi tai viimeisenä lisättävä viskositeettia nostava jauhe paakkuuntui ja esti nesteen virtauksen. Tällaisia huomioita ei saatu 15 kg testiliuoksen valmistuksessa, joka oli tätä valmistustapaa lyhyempi.

Tässä kokeessa myöskään koelaitteiston asettelu ei ollut optimaalinen, koska astiaa ei saatu nostettua kovin korkealle, minkä takia nesteen syöttö

sekoituspäälle ei ollut paras mahdollinen. Tämä asettelu saattaa myös vaikuttaa sekoituspään kuivumiseen tai mahdolliseen kavitaatioon.

Tuotteen 3 tuotantomittakaavan sekoituskoe ei myöskään onnistunut halutulla tavalla. Raaka-ainetta alettiin syöttää sekoittimeen, kun vesi oli noin 70 °C ja kierrosnopeus 4000 rpm. Syöttöputki tukkeutui raaka-aineesta heti alussa, mutta saatiin avattua. Kun neste oli saavuttanut noin 85 °C lämpötilan, syöttöputki tukkeutui taas, vaikka syöttönopeus pidettiin maltillisena. Tällä kertaa putkea ei saatu avattua. Mahdollisia syitä tähän oli raaka-aineen sulaminen putkeen, koska myös putki oli erittäin lämmin. Tässä testissä liuosta lämmitettiin ja kierrätettiin sekoittimen kautta alusta lähtien, joten pienemmällä syöttömäärällä tehdyn testin eroavaisuutena oli myöskin sekoituspään korkeampi lämpötila. Toinen mahdollinen syy voi olla syöttöputken liian pieni suukappale, joka aiheuttaa virtausnopeuden alenemisen. Sekoittimesta kuului alussa myös kummallista rohinää raaka-aineen syötön aikana. Koe täytyi keskeyttää ennen kuin saatiin lisättyä kaikkia raaka-aineita nesteeseen.

11 Tulosten analysointi ja vertailu

Tuloksiin vaikuttaa se, että tuotannosta haetut näytteet seisoivat ennen kuin niitä päästiin mittaamaan. Tämä saattaa hieman vaikuttaa erityisesti partikkelikokojakaumaan, koska kuten kirjallisuudessa kappaleessa 6 todettiin varastointi vaikuttaa suspension pysyvyyteen. Myös laboratoriossa valmistetut näytteet odottivat analysointia jonkin aikaa, koska ensin valmistettiin kaikki näytteet ennen kuin aloitettiin analyysit.

Silmämääräisesti tarkasteltuna sekoituskokeet sujuivat hyvin. Liuoksissa ei näkynyt paakkuja ja kiintoaineet olivat tasaisesti dispergoituneet nesteeseen. Tuotteiden vaahtoutuminen aiheutti hieman ongelmia sekoitusten aikana, koska ulostuloputkea ei saatu pidettyä nestepinnan alapuolella koko sekoituksen ajan. Pesu erien ja tuotteiden välillä aiheutti hieman päänvaivaa joidenkin tuotteiden muodostaessa muovimaisen kalvon astiaan sekä värjäävien oksidien takia.

Vertailemalla sekoituskokeiden näytteiden sekä tuotannosta tuotujen näytteiden viskositeetteja voidaan sanoa, että kokeet ovat varsin onnistuneet. Tuotteiden 1, 2, 4 ja 5 sekoituskokeiden näytteiden viskositeetit ovat täysin samaa luokkaa kuin tuotannon näytteiden viskositeetit.

Tuotteiden 3 viskositeetti on jonkin verran matalampi kuin tuotannon näytteen viskositeetti. Tämä saattaa johtua siitä, että valmistusvaiheessa veden lämpötiloissa oli eroa ja sekoitusaika oli lyhyt, joten mahdollisesti kaikki kiinteä aine ei liennut veteen. Tuotteiden 6 viskositeetti oli hieman korkeampi kuin tuotannosta tuodun näytteen viskositeetti. Koska kummankin sekoituskokeissa valmistetun erän viskositeetit ovat samaa suuruusluokkaa tähän on vaikea keksiä syytä. Tuotteiden 7 ensimmäisen erän näytteen viskositeetti on samaa luokkaa kuin tuotannon näytteen viskositeetti, mutta toisen erän viskositeetti jäi huomattavasti alhaisemmaksi. Tuotteiden 9 sekoituskokeiden viskositeetit olivat korkeampia kuin tuotannon näytteen

viskositeetit. Tämä johtuu luultavasti siitä, että sekoituskokeissa kiintoaineet eivät lienneet nesteeseen ja muodostui liuoksen sijaan suspensio.

Tuotteen 8 viskositeetteja ei päästä vertailemaan tuotannon näytteen viskositeetin kanssa, mutta voidaan todeta, että valmistetut erät ovat vertailukelpoisia toisiinsa nähden.

Mikroskoopilla analysoituna uudella sekoittimella tehdyt suspensiot ovat hyvinkin samankaltaisia kuin tuotannosta saatujen näytteiden suspensiot. Hieman poikkeavuuksia erien välillä oli tuotteiden 1 ja 9 kanssa. Kuitenkin tuotteen 1 kahden erän ero oli, että toisessa erässä oli hieman isompia agglomeraatteja kuin ensimmäisessä. Tuotannosta saadussa näytteessä oli myös näitä isoja agglomeraatteja, joten voidaan todeta, että myös liuoksen 1 erät ovat kelpoisia. Liuoksen 9 kohdalla luultavasti eroavaisuus johtuu siitä, että toisessa erässä suurempi osa partikkeleista oli liennut nesteeseen.

Partikkelikokojakauman perusteella voidaan todeta, että tulokset ovat samaa kokoluokkaa kuin tuotannon näytteiden tulokset. Tuotteesta 1 saatiin tulokseksi hieman pienempiä partikkeleita kuin tuotannon näytteet tuloksista. Tuotteen 2 partikkelit vastasivat erittäin hyvin tuotannon näytteen tuloksia. Tuotteiden 6 ja 7 partikkelit ovat hieman suurempia kuin tuotannon näytteiden partikkelit. Erityisesti tuotteen 6 partikkelit ovat jonkin verran suurempia kuin tuotannon näytteen partikkelit. Kuitenkin tuotteen 7 partikkelikoot pysyvät validoinneissa sille asetettujen rajojen alla ($d_{90} < 5 \mu$ ja $100 \% < 100 \mu\text{m}$). Muista tuotteista ei tällä hetkellä ole saatavilla validointiraportteja, joissa olisi määritetty partikkelikoko. Tuotteesta 9 voidaan todeta, että sen kummatkin valmistetut erät ovat vertailukelpoisia keskenään, mutta eivät vastaa tuotannon näytettä, koska se oli liuos eikä suspensio.

12 Johtopäätökset ja yhteenveto

Tuloksista voidaan nähdä, että poikkeavuuksia löytyi jonkin verran partikkelikoossa. Uudella sekoittimella ei päästä yhtä pieniin partikkelikokoihin kaikkien tuotteiden kohdalla näiden testien perusteella. Lähes kaikki eroavaisuudet olivat kuitenkin samaa suuruusluokkaa eikä suuria yllätyksiä kokeiden aikana ilmennyt. Kuitenkin verrattuna tuotteen 7 validointiraportin partikkelikokoihin, uudella sekoittimella tehtyjen suspensioiden partikkelikoot täyttävät annetut kriteerit. Tuotteiden 9 ja 3 kanssa täytyy huomioida tarpeellinen lämmitys, jotta kaikki raaka-aine liukenee nesteeseen ja saadaan nykyistä tuotantoa vastaavaa tuotetta.

Prosessin vakioitumisen myötä ongelmat pesujen ja liuosten vaahtoutumisen kanssa varmasti vähenevät. Oikeantyyppisten ja valikoituneiden välineiden ja menetelmien avulla näitä ongelmia on helppo välttää.

Tässä työssä esitettyjen tulosten perusteella voidaan todeta, että uudentyyppinen sekoitin soveltuu tablettien päällystys- ja rakeistusliuosten sekoitukseen. Sekoitin kykenee dispergoimaan kiintoaineet nesteeseen tehokkaasti suspensioiden sekä liuosten tapauksissa. Tuotannon mittakaavan kokeissa saatujen huomioiden perustella voidaan sanoa, että mittakaavan kasvattamisessa lisäkokeet ovat tarpeellisia. Tässä työssä tehtyjen havaintojen perusteella on syytä todeta, että erityisesti raaka-aineiden lämpöherkkyys ja liukenevuus on hyvä huomioida.

Näiden johtopäätösten perusteella voidaan todeta, että tässä työssä testattu sekoitin kykenee sekoittamaan liuoksia, sekä yksinkertaisia suspensioita. Se ei pilko partikkelikokoa pienemmäksi juurikaan, joten muidenkin tuotteiden validointiraporteista olisi syytä tarkistaa mahdolliset raja-arvot, jotta voidaan todeta, että kuinka hyvin sekoitin soveltuu tuotteille. Tällä hetkellä voidaan todeta, että sekoitin soveltuu niiden tuotteiden valmistukseen, jotka nykyään valmistetaan lapasekoittimella. Niiden tuotteiden kohdalla, jotka nykyään

valmistetaan homogeenivalla sekoittimella, täytyy tehdä vielä hieman jatkotutkimuksia, joista muutamia on käsitelty kappaleessa 13.

Näiden lisäksi työssä testattu sekoitin parantaa huomattavasti työntekijän työergonomiaa ja -mukavuutta sekä nopeuttaa prosessia ja prosessin vakioitumisen myötä varmistaa tuotteiden tasalaatuisuuden, jotka olivat työn perimmäisiä tarkoituksia. Työergonomia ja -turvallisuus paranevat sekoittimen muotoilun johdosta. Syöttösuppilo on sopivalla työskentelykorkeudella eikä työntekijän tarvitse nostella tai kyykistellä työn aikana. Työskennellessään työntekijän on lähes mahdotonta loukata itseään sekoitinta käyttäessään, koska sekoittimen ainut liikkuva osa on suljetusti sekoittimen sisällä. Kaiken kaikkiaan voidaan todeta, että koska sekoitin soveltuu tässä työssä testattavien tuotteiden sekoittamiseen sekä parantaa yllämainittuja asioita, se on työnantajayritykselle kannattava hankinta.

13 Jatkotoimenpiteet

Tässä työssä aikarajoitteen vuoksi kustakin liuoksesta valmistettiin vain kaksi erää, joten tutkimuksen luotettavuuden lisäämiseksi kustakin erästä toistokokeiden suorittaminen olisi ensimmäinen jatkotoimenpide. Myös tuotannosta olisi hyvä saada useampi näyte tulosten luotettavuuden lisäämiseksi.

Suuremman mittakaavan kokeita on hyvä suorittaa jokaiselle tuotteelle ja pohtia jo tehtyjä havaintoja ja muokata menettelytapoja niiden mukaan. Myös lisähavaintojen teko kokeiden aikana on tärkeää, jotta saadaan todelliset sekoitusparametrit selville ja parempi kuva laitteen sopivuudesta. Suurimpana erona suuremman mittakaavan kokeissa on tässä työssä saatujen havaintojen perusteella ollut lämpötila. Koska sekoitin lämpenee ollessaan päällä, jatkossa on hyvä käyttää sekoittimen jäähdytystä kaikissa kokeissa.

Muina jatkotoimenpiteinä voisi ehdottaa tutkimusten jatkamista ja laajentamista muihin tuotteisiin. Tässä työssä testatut liuokset kattavat vain osan yrityksen tuotteista, joten kattavan kuvan sekoittimen toimivuudesta saa jatkamalla testausta.

Koska näillä näkymin sekoitin näyttää sopivalta, jatkossa tulee olemaan paljon työtä laitteen käyttöönoton ja kouluttamisen kanssa. On hyvä miettiä myös toista sekoitinvaihtoehtoa niille tuotteille, jotka nykyään sekoitetaan homogeenivalla sekoittimella, jotta saadaan varmistettua tarpeeksi pieni partikkelikoko näillä tuotteilla.

Lähdeluettelo

- [1] G. Alderborn, "Tablets and Compaction," tekijä: *Aulton's Pharmaceutics - the Design and Manufacture of Medicine*, 3rd toim., M. E. Aulton, Toim., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, pp. 441-482.
- [2] M. P. Summers ja M. E. Aulton, "Granulation," tekijä: *Aulton's Pharmaceutics - the Design and Manufacture of Medicines*, 3rd toim., M. E. Aulton, Toim., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, pp. 410-424.
- [3] K. S. Ltd., "What is Rotaty Press?," Kikusui Seisakusho Ltd., 2005. [Online]. Available: http://www.kikusui.com/en/pro_info/tabpress.asp. [Haettu 6 6 2016].
- [4] S. C. Porter, "Coating of Tablets and Multiparticulates," tekijä: *Aulton's Pharmaceutics - the Design and Manufacture of Medicines*, 3rd toim., M. E. Aulton, Toim., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, pp. 500-514.
- [5] L. Jianpan Machinery Technology Co., "Coating Equipment," 2012. [Online]. Available: <http://www.cnjianpai.com/en/productshow.asp?id=98>. [Haettu 18. 5. 2016].
- [6] W. C. Dunsel ja R. G. Dusel, "Compression-Coated and Layer Tablets," tekijä: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 2nd toim., H. A. Lieberman, L. Lachman ja J. B. Schwartz, Toim., New York, Marcel Dekker, 1989, pp. 247-284.
- [7] A. M. Twitchell, "Mixing," tekijä: *Aulton's Pharmaceutics - the Design and Manufacture of Medicines*, 3rd toim., M. E. Aulton, Toim., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, pp. 153-167.
- [8] K. Ogawa, *Chemical Engineering: A New Perspective*, Amsterdam: Elsevier Science, 2007.
- [9] N. Harnby, M. F. Edwards ja A. W. Nienow, "Introduction to Mixing Problems," tekijä: *Mixing in the Process Industries*, 2nd toim., London, Elsevier, 1992, pp. 1-24.
- [10] V. A. Atiemo-Obeng, R. W. Penney ja P. Armenante, "Solid-Liquid Mixing," tekijä: *Handbook of Industirial Mixing: Science and Practice*, E. L. Paul, V. A. Atiemo-Obeng ja S. M. Kresta, Toim., Hoboken, John Wiley & Sons, 2004, pp. 543-584.
- [11] H. Schubert, K. Ax ja O. Behrend, "Product Engineering of Dispersed Systems," *Trends in Food Science & Technology*, osa/vuosik. 14, nro 1, pp. 9-16, 2003.

- [12] B. Freudig, S. Hogenkamp ja H. Schubert, "Dispersion of Powders in Liquids in a Stirred Vessel," *Chemical Engineering and Processing*, osa/vuosik. 38, nro 4, p. 525-532, 1999.
- [13] L. Galet, S. Patry ja J. Dodds, "Determination of the Wettability of Powders by the Washburn Capillary Rise Method with Bed Preparation by a Centrifugal Packing Technique," *Journal of Colloid and Interface Science*, osa/vuosik. 346, nro 2, pp. 470-475, 15 June 2010.
- [14] V. A. Atiemo-Obeng ja R. V. Calabrese, "Rotor-Stator Mixing Devices," tekijä: *Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice*, E. L. Paul, V. A. Atiemo-Obeng ja S. M. Kresta, Toim., Hoboken, John Wiley & Sons, 2004, pp. 478-505.
- [15] D. Attwood, "Disperse Systems," tekijä: *Aulton's Pharmaceuticals - the Design and Manufacture of Medicines*, 3rd toim., M. E. Aulton, Toim., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, pp. 70-98.
- [16] P. J. Sinko, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6th toim., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [17] T. F. Tadros, *Dispersion of Powders in Liquids and Stabilization of Suspensions*, Weinheim: Wiley-VCH, 2012, pp. 171-217.
- [18] R. Xu, *Particle Characterization: Light Scattering Methods*, Miami: Kluwer Academic Publishers, 2002, pp. 56-110.
- [19] R. Xu, "Light Scatteing: a review of particle characterization applications," *Particuology*, nro 18, pp. 11-21, 2015.
- [20] G. Nichols, S. Luk ja C. Roberts, "Microscopy," tekijä: *Solid State Characterization of Pharmaceuticals*, 1st toim., A. R. Storey ja I. Ymén, Toim., Chichester, John Wiley & Sons, 2011, pp. 287-356.
- [21] J. N. Staniforth ja M. E. Aulton, "Particle Size Analysis," tekijä: *Aulton's Pharmaceuticals - the Design and Manufacture of Medicines*, 3rd toim., M. E. Aulton, Toim., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, pp. 121-136.
- [22] P. J. Sinko, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6th toim., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [23] C. Marriot, "Rheology," tekijä: *Aulton's Pharmaceuticals - the Design and Manufacture of Medicines*, 3rd toim., M. E. Aulton, Toim., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, pp. 42-58.

- [24] M. R. Billany, "Suspensions and Emulsions," tekijä: *Aulton's Pharmaceuticals - the Design and Manufacture of Medicines*, 3rd toim., M. E. Aulton, Toim., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007, pp. 383-400.
- [25] IKA, "Pilots from Lab to Production," November 2014. [Online]. Available: http://www.ikaprocess.com/owa/ika/catalog_proc.product_downloads?iGroup=40&iBrowse=PROC-P. [Haettu 28 June 2016].
- [26] IKA, "Process Plants," 2015. [Online]. Available: <http://www.ikaprocess.com/Services/Downloads-cdc.html?iDiv=3&iID=3>. [Haettu 1 August 2016].

Tuotannon näytteiden partikkelikokojakaumat
LIITE 1

| Tuote | Partikkelikokojakauma | | | | Moodi (μm) |
|-------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | d_{10} (μm) | d_{50} (μm) | d_{90} (μm) | <100% (μm) | |
| 1 | 2,566 | 13,448 | 152,733 | 309,6 | 6,166 |
| 2 | 1,346 | 8,517 | 32,807 | 111,9 | 18,587 |
| 3 | - | - | - | - | - |
| 4 | - | - | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - |
| 6 | 0,609 | 10,183 | 23,343 | 101,43 | 15,913 |
| 7 | 0,799 | 3,024 | 25,213 | 76,72 | 6,434 |
| 9 | - | - | - | - | - |

Liuos 1:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|---------------------|------------|
| Päällystyspolymeeri | 26,4 |
| Vesi | 105,6 |

Liuos 2:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|--|------------|
| Vesi | 48,6 |
| Sokeri | 1,8 |
| Viskositeettia nostava liukeneva jauhe | 12,6 |
| Nestemäinen stabilointiaine | 0,36 |
| Nestemäinen sidosaine | 0,9 |
| Liukenematon lisäaine | 0,9 |
| Paakkuuntuva metallioksidi | 3,2 |
| Etanoli | 111,6 |

Liuos 3:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|-------------------|------------|
| Kiinteä sidosaine | 8,0 |
| Vesi | 32,0 |

Liuos 4:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|--|------------|
| Viskositeettia nostava liukeneva jauhe | 3,32 |
| Nestemäinen sidosaine | 0,18 |
| Vesi | 40,2 |

Liuos 5:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|---|------------|
| Viskostiteettia nostava liukeneva jauhe | 20,7 |
| Stabilointiaine | 2,1 |
| WATER PURIFIED | 58,9 |
| Etanoli | 176,6 |

Liuos 6:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|--|------------|
| Etanoli | 91,2 |
| Vesi | 40,0 |
| Sokeri | 13,1 |
| Viskositeettia nostava liukeneva jauhe | 9,92 |
| Liukeneva apuaine | 1,28 |
| Nestemäinen stabilointiaine | 0,48 |
| Paakkuuntuva metallioksidi | 1,92 |
| Värijäävä metallioksidi | 1,28 |
| Liukenematon lisäaine | 0,8 |

Liuos 7:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|---------------------------------------|------------|
| Sokeri | 2,0 |
| Liukenematon lisäaine | 1,0 |
| Vesi | 54,0 |
| Etanoli | 124,0 |
| Nestemäinen stabilointiaine | 0,4 |
| Nestemäinen sidosaine | 1,0 |
| Värjäävä metallioksidi | 0,6 |
| Värjäävä metallioksidi | 0,2 |
| Paakkuuntuva metallioksidi | 2,8 |
| Viskositettia nostava liukeneva jauhe | 14,0 |

Liuos 8:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|---------------------|------------|
| Liukeneva sidosaine | 15,0 |
| Vesi | 105,0 |
| Nestemäinen apuaine | 30,0 |

Liuos 9:

| Materiaali | Määrä (kg) |
|-----------------------------|------------|
| Asetoni | 8,5 |
| Etanoli | 8,5 |
| Päällystyspolymeeri | 1,0 |
| Liukeneva apuaine | 1,8 |
| Liukeneva apuaine | 0,14 |
| Nestemäinen lisäaine | 0,03 |
| Nestemäinen stabilointiaine | 0,03 |

Sekoituskokeiden näytteiden partikkelikokojakaumat
LIITE 3

| Tuote | Partikkelikokojakauma | | | | Moodi (μm) |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | d ₁₀ (μm) | d ₅₀ (μm) | d ₉₀ (μm) | <100% (μm) | |
| 1 | 1,236 | 6,481 | 43,07 | 237,833 | 5,545 |
| | 1,0795 | 6,1755 | 69,01 | 295,7 | 5,355 |
| 2 | 0,677 | 10,029 | 32,797 | 134,1 | 16,4 |
| | 0,877 | 10,066 | 32,8 | 125,767 | 17,467 |
| 3 | - | - | - | - | - |
| | - | - | - | - | - |
| 4 | - | - | - | - | - |
| | - | - | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - |
| | - | - | - | - | - |
| 6 | 0,539 | 3,469 | 22,623 | 84,223 | 15,427 |
| | 0,497 | 4,536 | 25,423 | 111,0 | 16,4 |
| 7 | 0,608 | 9,818 | 32,117 | 118,2 | 16,4 |
| | 0,743 | 9,306 | 33,157 | 114,6 | 16,4 |
| 8 | - | - | - | - | - |
| | - | - | - | - | - |
| 9 | 68,403 | 220,9 | 440,633 | 1063,067 | 245,933 |
| | 73,34 | 219,067 | 415,1 | 956,933 | 237,933 |

